

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 in its capacity as elected Office

Date of mailing (day/month/year) 23 January 2001 (23.01.01)	
International application No. PCT/US00/04785	Applicant's or agent's file reference 440221/PALL
International filing date (day/month/year) 25 February 2000 (25.02.00)	Priority date (day/month/year) 25 February 1999 (25.02.99)
Applicant HURWITZ, Mark, F. et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International Preliminary Examining Authority on:

25 September 2000 (25.09.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Kiwa Mpay
Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Telephone No.: (41-22) 338.83.38

PATENT COOPERATION TREATY

FEB - 5

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

To: JOHN M. BELZ
LEYDIG, VOIT & MAYER, LTD.
700 THIRTEENTH STREET, N.W.
SUITE 300
WASHINGTON DC 20005

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year)

01 FEB 2001

Applicant's or agent's file reference 440221/PALL		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/US00/04785	International filing date (day/month/year) 25 FEBRUARY 2000	Priority Date (day/month/year) 25 FEBRUARY 1999	
Applicant PALL CORPORATION			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230	Authorized officer ERNEST G. THERKORN <i>B. Harder</i> hv Telephone No. (703) 308-0362
--	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 440221/PALL	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US00/04785	International filing date (day/month/year) 25 FEBRUARY 2000	Priority date (day/month/year) 25 FEBRUARY 1999
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): B01D 15/08 and US Cl.: 210/656, 198.2		
Applicant PALL CORPORATION		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority. (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 0 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step or industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 SEPTEMBER 2000	Date of completion of this report 18 JANUARY 2001
Name and mailing address of the IPEA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231	Authorized officer <i>B. Stauden</i> ERNEST G. THERKORN Telephone No. (703) 308-0362
Facsimile No. (703) 305-3230	

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US00/04785

I. Basis of the report**1. With regard to the elements of the international application:*** the international application as originally filed the description:

pages 1-26, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

 the claims:

pages 27-34, as originally filed
 pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages 1-8, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages NONE, as originally filed
 pages NONE, filed with the demand
 pages NONE, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).**3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:** contained in the international application in printed form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.**4. The amendments have resulted in the cancellation of:** the description, pages NONE the claims, Nos. NONE the drawings, sheets/fig NONE**5. This report has been drawn as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).****

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

**Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US00/04785

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. statement**

Novelty (N)	Claims <u>1-50</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>1-50</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-50</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. citations and explanations (Rule 70.7)

Claims 1-50 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest a tapered space and a porous flow distributor for distributing fluid flow in a chromatographic device between a first passage having a first flow area and a second passage having a second flow area larger than the first flow area.

Claims 1-50 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), because they are directed to a chromatographic separation device.

----- NEW CITATIONS -----
NONE

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US00/04785

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: Boxes I - VIII

Sheet 10

ENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 440221/PALL	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US 00/ 04785	International filing date (day/month/year) 25/02/2000	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 25/02/1999
Applicant PALL CORPORATION		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 3 sheets.

It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

- a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
 - the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).
- b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing :
 - contained in the international application in written form.
 - filed together with the international application in computer readable form.
 - furnished subsequently to this Authority in written form.
 - furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 - the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 - the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. Unity of Invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

- the text is approved as submitted by the applicant.
- the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- the text is approved as submitted by the applicant.
- the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

- as suggested by the applicant.
- because the applicant failed to suggest a figure.
- because this figure better characterizes the invention.

1

None of the figures.

PCT

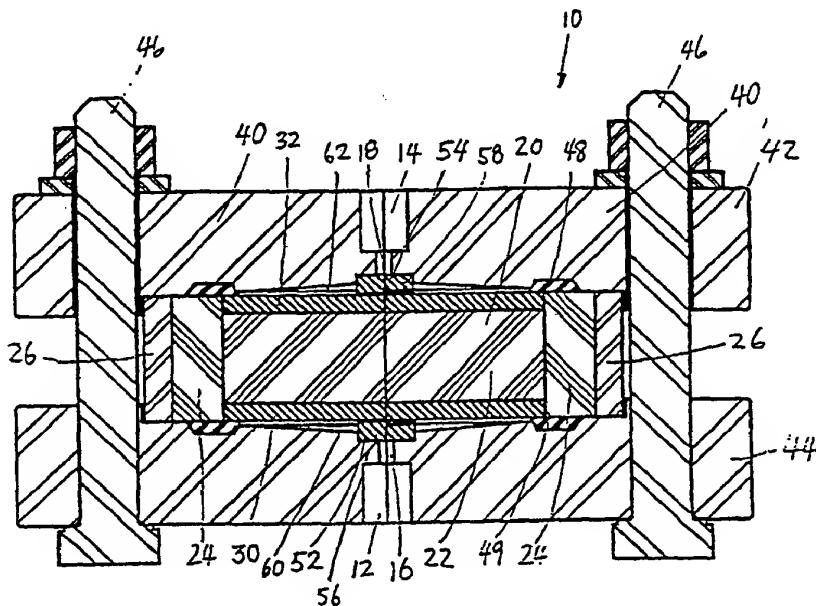
WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁷ : B01D 15/08, G01N 30/60, B01D 53/04		A1	(11) International Publication Number: WO 00/50144 (43) International Publication Date: 31 August 2000 (31.08.00)
(21) International Application Number: PCT/US00/04785		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) International Filing Date: 25 February 2000 (25.02.00)		Published <i>With international search report.</i>	
(30) Priority Data: 60/121,701 25 February 1999 (25.02.99) US 60/168,750 6 December 1999 (06.12.99) US			
(71) Applicant (<i>for all designated States except US</i>): PALL CORPORATION [US/US]; 2200 Northern Boulevard, East Hills, NY 11548-1209 (US).			
(72) Inventors; and			
(75) Inventors/Applicants (<i>for US only</i>): HURWITZ, Mark, F. [US/US]; 345 Snyderhill Road, Ithaca, NY 14850 (US). SORENSEN, Thomas [US/US]; 17 Ocean Drive, Freeville, NY 13068 (US). STREMPEL, John [US/US]; 4466 Frank Gay Road, Marcellus, NY 13108 (US). FENDYA, Thomas [US/US]; 137 North Main Street, Homer, NY 13077 (US).			
(74) Agent: BELZ, John, M.; Leydig, Voit & Mayer, Ltd., 700 Thirteenth Street, N.W., Suite 300, Washington, DC 20005 (US).			

(54) Title: CHROMATOGRAPHY DEVICES AND FLOW DISTRIBUTOR ARRANGEMENTS USED IN CHROMATOGRAPHY DEVICES



(57) Abstract

A chromatography device includes an inlet, an outlet, a porous medium module and a flow distributor arrangement disposed in the flow path between the porous media and one of the inlet and the outlet.

FOR THE PURPOSES OF INFORMATION ONLY

Codes used to identify States party to the PCT on the front pages of pamphlets publishing international applications under the PCT.

AL	Albania	ES	Spain	LS	Lesotho	SI	Slovenia
AM	Armenia	FI	Finland	LT	Lithuania	SK	Slovakia
AT	Austria	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Senegal
AU	Australia	GA	Gabon	LV	Latvia	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaijan	GB	United Kingdom	MC	Monaco	TD	Chad
BA	Bosnia and Herzegovina	GE	Georgia	MD	Republic of Moldova	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tajikistan
BE	Belgium	GN	Guinea	MK	The former Yugoslav Republic of Macedonia	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Greece	HU	Hungary	TR	Turkey
BG	Bulgaria			IE	Ireland	TT	Trinidad and Tobago
BJ	Benin			IL	Israel	UA	Ukraine
BR	Brazil			IS	Iceland	UG	Uganda
BY	Belarus			IT	Italy	US	United States of America
CA	Canada			JP	Japan	UZ	Uzbekistan
CF	Central African Republic			KE	Kenya	VN	Viet Nam
CG	Congo			KG	Kyrgyzstan	YU	Yugoslavia
CH	Switzerland			KP	Democratic People's Republic of Korea	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire			KR	Republic of Korea		
CM	Cameroon			KZ	Kazakhstan		
CN	China			LC	Saint Lucia		
CU	Cuba			LI	Liechtenstein		
CZ	Czech Republic			LK	Sri Lanka		
DE	Germany			LR	Liberia		
DK	Denmark					SG	Singapore
EE	Estonia						

CHROMATOGRAPHY DEVICES AND FLOW DISTRIBUTOR ARRANGEMENTS USED IN CHROMATOGRAPHY DEVICES

The present application claims the benefit of priority of United States Patent Application No. 60/121,701 filed on February 25, 1999 and United States Patent Application No. 60/168,750 filed on December 6, 1999. United States Applications No. 60/121,701 and No. 60/168,750 and all other patent applications, patents, and publications listed in the present application are incorporated by reference.

10 FIELD OF THE INVENTION

This invention is related to chromatography devices and flow distributor arrangements used in chromatography devices.

BACKGROUND OF THE INVENTION

15 Chromatography is a term applied to a variety of separation techniques and can be classified in several ways, including gas chromatography and liquid chromatography, such as ion exchange chromatography, affinity chromatography, size exclusion chromatography, etc. The term "chromatography" as used herein includes any conventional chromatographic and/or adsorptive separation technique.

20 A chromatography process may be illustrated using ion exchange chromatography. Ion exchange chromatography usually involves a two-step process for separating components from the fluid containing the components. First, a test sample including a fluid and the components contained therein is passed through a chromatography device such as a chromatography column. The chromatography device usually includes a 25 stationary separation medium, such as a bed of porous beads or a stack of porous membranes or sheets, for separating or isolating the components from the fluid. As the test sample passes through the chromatography device the components become associated with the separation medium by any of a variety of chemical and/or physical processes. For example, the components may become chemically or physically attached to the

separation medium. In the case of ion exchange chromatography, the components may be attached to the medium by electric charge.

Second, after the test sample has passed through the separation medium and the components in the test sample are attached to the separation medium, a continuous stream 5 of an eluent is passed through the separation medium, whereupon the components attached to the separation medium are released to the eluent. In ion exchange chromatography, the eluent may be a salt solution, ions of which replace the components on the separation medium. Typically, the salt concentration is varied with time either gradually using gradient elution or suddenly as in step or isocratic elution. Because different components 10 have different affinities for the separation medium, the time at which each component is released into the eluent may vary. For example, in gradient elution where the salt concentration increases with time, the component having the least affinity for the separation medium will be released into the eluent first, and the component having the most affinity for the separation medium will be released into the eluent last. The presence 15 of each component in the eluent is generally detected by measuring changes in the physico-chemical properties (for example, by measuring the adsorption of light at 280 nm) of the eluent as the eluent exits the separation medium. A plot of the changes of these properties versus time will exhibit response peaks corresponding to the presence of the components contained in the eluent. Whether a component is contained in the test sample 20 may be determined by examining the existence of the corresponding peak.

To obtain high purity, it is desirable that the peaks be well separated. To achieve high concentration, it is desirable that the peaks be narrow. To accurately determine whether a component is contained in the test sample, it is desirable that the response peaks in the plot are narrow and well separated. To obtain narrow or well-separated, well-defined response peaks, it is desirable that the flow of the fluid, such as the test sample 25 and/or the eluent, through the separation medium is uniform. Uniform fluid flow through a separation medium may be characterized by such parameters as uniform flow rate per unit area across the entire flow area and uniform residence time for fluid traversing each streamline of the flow. Residence time is defined as the time during which a fluid particle

is within the chromatography device as a whole or within one or more parts of the chromatography device, such as the separation medium.

In many conventional chromatography devices, the flow of the test sample is non-uniform. For example, the test sample entering the separation medium may not be uniformly distributed across the entire flow area and “channeling” may occur as a result. “Channeling” is a phenomenon where certain areas of the fluid front of the test sample have a higher flow rate than other areas of the fluid front. The portions of the separation medium experiencing higher flow rates may encounter greater quantities of the components and may become saturated before other portions of the separation medium.

5 This may cause the component to “break through” to the outlet of the device before the entire medium is saturated, thus reducing the total quantity of the component that may be captured before some is lost at the outlet.

10

The non-uniform flow of an eluent may cause a component to appear sooner in a portion of the eluent having a higher flow rate and later in a portion of the eluent having a lower flow rate. Even if the eluent has uniform flow rates, non-uniform residence times may cause the component to appear sooner in a portion of the eluent having a shorter residence time and later in a portion of the eluent having a longer residence time. These phenomena may cause the component to appear in the different streamlines of the eluent at different times. Consequently, non-uniform flow may cause the component to appear in a 15 longer segment of the eluent flow stream at a lower concentration, making the response peaks wider and less concentrated. Wider and less concentrated response peaks may lead to an overlapping of the response peaks, making the identification of the response peaks, and consequently the identification and separation of the corresponding components, more difficult.

20

25 One source of non-uniform flow in conventional chromatography devices is frequently a non-uniform distribution of incoming and outgoing fluid. In a typical chromatography device, the incoming fluid passes from an inlet passage into a separation medium that generally has a much larger flow area than the inlet passage. And the outgoing fluid passes from the separation medium into the outlet passage that generally has 30 a much smaller flow area than the separation medium. Such changes in flow areas may

cause non-uniform flow because they generate flow disturbances such as vortices or because fluid traveling along the longer radially outward paths takes a longer time to flow from one flow area to another larger (or smaller) flow area than fluid traveling along the centerline.

5

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides effective, simple flow distributor arrangements that can uniformly distribute fluid flow between two different flow areas.

In accordance with one aspect of the invention, a flow distributor arrangement 10 comprises a tapered space and a porous flow distributor and may be used for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow path between a first passage having a first flow area and a second passage having a second flow area larger than the first flow area. The tapered space is disposed in the flow path between the first passage and the second passage and is substantially free of structures, such as flow directors. The porous 15 flow distributor is disposed in the flow path and is positioned such that fluid flowing between the tapered space and the first passage passes through the porous flow distributor.

In accordance with another aspect of the invention, a flow distributor arrangement comprises a first porous flow distributor, a second porous flow distributor, and a tapered space and may be used for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow 20 path between a first passage having a first flow area and a second passage having a second flow area larger than the first flow area. The first flow distributor is arranged to distribute fluid from or to the first passage. The second porous flow distributor is arranged to distribute fluid to or from the second passage. The tapered space is fluidly coupled to the first and second porous flow distributors to direct at least a portion of the fluid between 25 the first and second flow distributors.

In accordance with another aspect of the invention, a flow distributor arrangement comprises a tapered space and a porous flow distributor and may be used for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow path between a first passage and a second passage, where one of the passages has a larger flow area than the other passage. 30 The tapered space is disposed in the flow path between the first passage and the second

passage. Further, the tapered space includes a first tapered section and a second tapered section disposed outwardly of the first tapered section. The porous flow distributor is disposed in the flow path and fluidly coupled to the tapered space.

In accordance with another aspect of the invention, a flow distributor arrangement 5 comprises a tapered space and a porous flow distributor and may be used for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow path between a first passage having a first flow area and a second passage having a second flow area larger than the first flow area. The tapered space is disposed in the flow path between the first passage and the porous flow distributor. The porous flow distributor is disposed in the fluid flow path 10 between the tapered space and the second passage.

In accordance with another aspect of the invention, a method for distributing fluid along a flow path in a chromatography device comprises directing the fluid along the flow path through a first passage having a first flow area, passing the fluid through a flow distributor arrangement disposed in the flow path and including a tapered space and a 15 porous flow distributor fluidly coupled to one another, and directing the fluid along the flow path through a second passage having a second flow area different from the first flow area.

In accordance with another aspect of the invention, a chromatography device comprises an inlet, an outlet, a porous medium module, and a flow distributor 20 arrangement. The porous medium module includes a stack of porous media disposed in a flow path between the inlet and the outlet. The porous media have a flow area larger than a flow area of at least one of the inlet and the outlet. The flow distributor arrangement is disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet. The flow distributor arrangement includes a tapered space and a porous flow 25 distributor fluidly coupled to the tapered space. The tapered space is disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet and is substantially free of structures. The porous flow distributor is positioned such that fluid flowing between the tapered space and said one of the inlet and the outlet passes through the porous flow distributor.

In accordance with another aspect of the invention, a chromatography device comprises an inlet, an outlet, a porous medium module, and a flow distributor arrangement. The porous medium module includes a stack of porous media disposed in a flow path between the inlet and the outlet. The porous media have a flow area larger than 5 a flow area of at least one of the inlet and the outlet. The flow distributor arrangement is disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet. Further, the flow distributor arrangement includes a tapered space and a porous flow distributor fluidly coupled to the tapered space. The tapered space is disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet. The porous 10 flow distributor is disposed in the flow path between the tapered space and the porous media and is integrally secured to the porous medium module.

In accordance with another aspect of the invention, a chromatography device comprises an inlet, an outlet, a porous medium module, and a flow distributor arrangement. The porous medium module is disposed in a fluid flow path between the 15 inlet and the outlet. The porous medium module includes a stack of porous media having a first end and a porous medium support supporting the first end of the stack of the porous media. The flow distributor arrangement is disposed in the flow path between the porous medium support and one of the inlet and the outlet. The flow distributor arrangement includes a tapered space and a porous flow distributor fluidly coupled to the tapered space.

20

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 is a sectional view of one embodiment of a chromatography device.

Figure 2 is a sectional view of one embodiment of a flow distributor arrangement.

Figure 3 is a sectional view of another embodiment of a flow distributor 25 arrangement.

Figure 4 is a sectional view of another embodiment of a flow distributor arrangement.

Figure 5 is a partial sectional view of another embodiment of a chromatography device.

30 Figure 6 is a plan view of the plate of the stationary medium holder of Figure 5.

Figure 7 is a plan view of another plate.

Figure 8 is an exploded sectional view of another chromatography device incorporating the plate of Figure 7.

5 DETAILED DESCRIPTION OF THE PREFERRED EMBODIMENTS

Figure 1 illustrates one example of a chromatography device 10 embodying the invention. The exemplary chromatography device 10 may include first and second ports, e.g., an inlet 12 and an outlet 14, a stationary separation medium 22, a stationary medium holder 40 retaining the stationary separation medium 22, and first and second flow

10 distributor arrangements 52, 54. The stationary medium holder 40 may define a flow path between the inlet 12 and the outlet 14, and the stationary separation medium 22 may be disposed in the flow path. The first flow distributor arrangement 52 may be disposed in the flow path between the inlet 12 and the stationary separation medium 22, and the second flow distributor arrangement 54 may be disposed in the flow path between the 15 stationary separation medium 22 and the outlet 14. Alternatively, the first and second flow distributor arrangements may be operatively associated with and/or fluidly coupled to the outlet and inlet, respectively, or only a first or second flow distributor arrangement may be included in the chromatography device.

In the illustrated embodiment, the stationary separation medium comprises a stack 20 of porous separation media, preferably a stack of porous membranes, although the stationary separation medium may be of any suitable type, such as a bed of particles, e.g., a bed of resin beads. Some preferred porous separation media are described in detail in United States Patent Application No. 60/121,668 by Chung-Jen Hou, Peter Konstantin and Yujing Yang, entitled "Negatively Charged Membrane" and filed February 25, 1999; an 25 International Application by Chung-Jen Hou, Peter Konstantin and Yujing Yang, entitled "Negatively Charged Membrane" and filed February 25, 2000; United States Patent Application No. 60/121,669 by Jayesh Dharia, Chung-Jen Hou, Peter Konstantin and Yujing Yang, entitled "Positively Charged Membrane" and filed February 25, 1999; United States Patent Application No. 60/121,670 by Xiaosong Wu, Jayesh Dharia, Peter 30 Konstantin and Yujing Yang, entitled "Positively Charged Membrane" and filed February

25, 1999; an International Application by Xiaosong Wu, Jayesh Dharia, Chung-Jen Hou, Peter Konstantin, and Yujing Yang, entitled "Positively Charged Membrane" and filed February 25, 2000; and United States Patent Application No. 60/134,197 by Xiaosong Wu, Joe Kinsey, and Michael Ishee, entitled "Endotoxin Retentive Membranes" and filed 5 May 14, 1999. These patent applications are incorporated by reference in their entirety.

The stack of porous media 22 may be arranged in a variety of configurations. For example, the stacked porous media may be disposed and sealed at any suitable location in the chromatography device 10. The stacked porous media may be sealingly disposed in a porous medium module holder having a hollow, cylindrical configuration. In the 10 embodiment shown in Figure 1, the stationary separation medium comprises the stacked porous media 22 disposed in a porous medium module 20. The porous medium module 20 may include a hollow support member 26 containing the stacked porous media 22, and a sealant 24 disposed between the support member 26 and the stacked porous media 22.

15 The sealant 24 prevents fluid that passes axially through the porous media 22 from leaking radially out of the porous media 22. In a preferred embodiment, the sealant 24 may penetrate into the outer periphery of the stacked porous media 22 to form a strong, effective seal and/or bond.

In some embodiments, the porous medium module 20 may also include first and/or second porous medium supports 30, 32 disposed respectively at the ends of the stack of 20 porous media 22. As shown in Figure 1, the first and second porous medium supports 30, 32 are each integrally secured to the porous medium module 20, for example, by the sealant 24. Alternatively or additionally, the porous medium module may include one or more porous medium supports within the stacked porous media.

The first and second porous medium supports 30, 32 may perform any one or more 25 of a number of functions. For example, the porous medium supports 30, 32 may support and protect the axial ends of the stack of porous media 22. They may be used to provide uniform axial compression to the stack of porous media 22 to prevent the porous media 22 from, for example, bulging at the center of the porous media 22, and thereby providing a uniformly packed porous media 22.

The porous medium supports 30, 32 may have any suitable structure that allows the porous medium supports to perform one or more of the above functions. Each porous medium support may be a single layer structure or a multilayer structure. The porous medium supports may be fashioned from a wide variety of materials and configurations.

5 Materials suitable for the porous medium supports include metals, ceramics, and polymers. Configurations suitable for the porous medium supports include perforated plates and rigid screens or meshes, which may have openings sized from about 25 microns or less to about 0.62 inch or more, preferably from about 0.010 inch to about 0.030 inch. The porous medium supports may also include a rigid porous sheet, supported or
10 unsupported, of bonded or sintered metallic or polymeric particles or fibers having finer openings, e.g., a 0.08 inch thick unsupported sheet of sintered stainless steel particles.

Some preferred porous medium modules are described in detail in United States Patent Application No. 60/121,667 by Mark Hurwitz, Thomas Fendya, and Gary Bush, titled "Chromatography Devices, Porous Medium Modules Used in Chromatography Devices, and Methods for Making Porous Medium Modules" and filed on February 25, 1999; United States Patent Application No. 60/168,738 by Mark Hurwitz, Thomas Fendya, Thomas Sorensen, John Strempe, and Gary Bush, titled "Chromatography Devices, Porous Medium Modules Used in Chromatography Modules, and Methods for Making Porous Medium Modules" and filed December 6, 1999; and an International Application by Mark Hurwitz, Thomas Fendya, Thomas Sorensen, John Strempe, and Gary Bush, titled "Chromatography Devices, Porous Medium Modules Used in Chromatography Modules, and Methods for Making Porous Medium Modules" and filed February 25, 2000, which applications are incorporated in their entirety by reference.

A variety of stationary medium holders may be used in the chromatography device
25 10. For example, in the embodiment shown in Figure 1, the stationary medium holder comprises a porous medium module holder 40 which preferably includes two holder sections such as opposed plates 42, 44 between which the porous medium module 20 may be disposed. Connectors, such as a plurality of bolts 46 or clamps, may secure the porous medium module 20 between the two plates 42, 44. In the illustrated embodiment, the inlet
30 12 and outlet 14 are preferably placed near the center of the two plates 42, 44,

respectively. Each of the inlet 12 and outlet 14 may include a female threaded socket intended to receive a male threaded fitting with substantially the same inner diameter as the passage 16, 18. A first flow distributor arrangement 52 may be disposed concentrically in the flow path between the inlet 12 and the porous media 22 (or the 5 porous medium module 20) and/or a second flow distributor arrangement 54 may be disposed concentrically in the flow path between the porous media 22 (or the porous medium module 20) and the outlet 14.

Alternatively, the porous medium module holder may have any suitable configuration. For example, the porous medium module holder may have a hollow, 10 cylindrical configuration or a configuration similar to that of a container. The inlet and outlet may be placed at any suitable location, as long as they allow a fluid, such as a test sample or an eluent, to enter and exit the chromatography device, respectively.

Alternatively, the porous medium holder may have a plurality of inlets and a plurality of outlets to more uniformly distribute the fluid, especially for porous media having large 15 diameters. In some embodiments, the porous medium module holder may include a key mechanism that ensures that the porous medium module holder and the porous medium module are properly aligned when the porous medium module is disposed in the porous medium module holder.

Seals 48, 49 may be provided to prevent fluid from leaking through the gaps 20 between the porous medium module 20 and the plates 42, 44 of the porous medium module holder 40. The seals 48, 49 may be of any suitable type and may be integral or unitary with the sealant 24 of the porous medium module 20. For example, the seals may be ring seals or annular gaskets. The plates 42, 44 or the porous medium module 20, or both, may have an annular groove to accommodate each of the seals 48, 49. When each 25 of the seals is compressed into an annular groove, the seal preferably seals the opening of the groove from the fluid so that the fluid will not flow into the groove, preventing the formation of stagnant flow areas in the groove.

In the embodiment shown in Figure 1, the seals 48, 49 are ring seals having a generally rectangular (or trapezoidal) cross-section, and the grooves have a generally 30 trapezoidal (or rectangular) cross-section. The seals and grooves are so dimensioned that,

when the seals are compressed into the grooves, the openings of the grooves are substantially sealed by the seals from the fluid. In the illustrated embodiment, the inner diameters of the seals 48, 49 preferably are substantially the same as the diameter of the axial flow area in the stacked porous media 22. This prevents the formation of stagnant regions in the gaps between the porous medium module 20 and the plates 42, 44. Fluid flowing into and out of any stagnant regions may create non-uniform flow rates and residence times.

The embodiment shown in Figure 1 preferably includes both first and second flow distributor arrangements 52, 54. The flow path through the inlet passage 16 has a smaller flow area than the flow path at the porous media 22, and the first flow distributor arrangement 52 preferably is disposed in the flow path between the inlet passage 16 and the stacked porous media 22. The flow path at the porous media 22 has a larger flow area than the flow path through the outlet passage 18, and the second flow distributor arrangement 54 preferably is disposed in the flow path between the stacked porous media 22 and the outlet passage 18. Generally, a flow distributor may be disposed at any place in the flow path, for example, where there is a change in flow areas.

As shown in Figure 2, the first flow distributor arrangement 52 preferably includes a tapered space 60 and a porous flow distributor 56 that is operatively associated with the tapered space 60. The tapered space 60 comprises at least a portion of the transition in the flow path between the smaller area inlet passage 16 and the larger area porous media 22. The tapered space may be any arrangement that allows the fluid flowing from the inlet passage 16 to the porous media 22 to have a substantially more uniform residence time. The tapered space may also be any arrangement that produces a substantially more uniform axial flow rate for all flow streamlines at the face of the stationary separation medium, e.g., the face of the porous medium module. Further, the tapered space may be any arrangement that produces a substantially uniform fluid flow, for example, by enhancing the uniformity of the residence time and/or the axial flow rate at the face of the porous medium module. The tapered space may accomplish any of the above functions either alone or in combination with one or more other components of the flow distributor arrangement.

The tapered space may have any suitable configuration. In the embodiment shown in Figure 2, the tapered space 60 has a substantially conical configuration that has a straight tapered end and a flat end, although a tapered space may have any other suitable configuration that has a curved tapered end, such as a hyperbolic, quadratic, cubic or 5 semispherical tapered end. Generally, the tapered space may have any regular or irregular configuration that is thicker at the inlet (or outlet) location(s) and thinner at the outer periphery, including, for example, a configuration that has two straight or curved tapered ends.

The configuration of the tapered space or a segment thereof may be selected so that 10 the flow area of the tapered space has various desirable characteristics. For example, the configuration of the tapered space may be selected so that the flow area for radially outward flow remains constant or increases (or decreases) with the radius of the tapered space.

The configuration of the tapered space or a segment thereof may also be selected so 15 that the fluid flow within the tapered space may have various desirable characteristics. For example, the configuration of the tapered space may be such that the fluid flowing through the tapered space has substantially uniform residence time. To achieve a substantially uniform residence time, the fluid traveling along the radially outward paths preferably has a high radial flow rate. In determining the configuration of the tapered 20 space for achieving desired radial flow rates, the permeability of the stationary separation medium, e.g., the porous medium module, including the permeability of the porous medium support and/or the porous media, preferably may also be considered. One reason for considering the permeability of the porous medium module may be that the radial flow rates at a given radius are determined by both the flow area at the radius and the flow 25 volume at the radius. While the flow may be determined by the configuration of the tapered space, the flow volume may be determined, in part, by the permeability of the porous medium module. The more permeable the porous medium module may be, the less the fluid volume may be at a given radius because more fluid has exited the tapered space and entered the porous medium module before the fluid reaches the radius.

The tapered space 60 may be formed in any suitable way. In the illustrated embodiment, the tapered space 60 is formed by a tapered recess or projection located solely in a plate 42 of the porous medium module holder 40. Alternatively, the tapered space may be formed by a tapered recess or projection located solely in the porous medium module, e.g., in the porous medium support. Further, the tapered space may be formed by a combination of a recess or projection in the plate and a recess or projection in the porous medium module. In some embodiments, the tapered space may be formed, in part or in whole, by a part disposed between the plate and the porous medium module.

As shown in Figure 2, the tapered space 60 of the first flow distributor arrangement 52 may be substantially free of any structures, including support structures, such as protrusions, and structures, such as ribs or walls, which define flow passages. In conventional flow distribution arrangements, a substantial number of protrusions are often provided to support the porous media and prevent the porous media from protruding into the flow space, and a substantial number of ribs or walls defining flow passages are often provided to guide fluid flow in the flow space.

As shown in Figures 1 and 2, the tapered space 50 is preferably substantially free of structures because they may cause non-uniform flow and/or flow disturbances. Protrusions may disrupt fluid flow and cause flow disturbances, and ribs or walls defining flow passages may cause non-uniform flow because the fluid near the ribs or walls has lower velocities than the fluid in the middle of the flow passages.

A tapered space that is substantially free of structures may be completely free of any structures or may nonetheless have a small number of structures where those structures do not cause any substantial non-uniform flow or flow disturbances. For example, the tapered space may have a small number of support structures, e.g., about four to about eight angularly-spaced studs having an elongated, fairing, or foil shape, that are arranged to minimize non-uniform flow and flow disturbances. These structures may be arranged to support the porous media and/or the porous medium supports and to prevent the porous media from protruding into the tapered space and interfering with the fluid flow in the tapered space. Although the tapered space in the embodiment shown in Figures 1 and 2 does not include any structures, the tapered spaces in other embodiments,

e.g., embodiments where the diameter of the porous media is about 10.0 cm or more, may include a small number of structures to support the porous media and/or the porous medium supports.

The porous flow distributor may be any porous structure that reduces flow disturbances, such as flow recirculations, vortices, and eddies, within the tapered space. Alternatively or additionally, the flow distributor may be any porous structure that enhances the uniformity of flow characteristics, such as flow rates and residence times.

The porous flow distributor may be formed from a variety of materials, such as a metallic, polymeric or ceramic material compatible with the test samples and eluents.

Preferred materials include bonded or sintered metallic or polymeric particles, or sintered glass beads. For example, the flow distributor may be formed from a sintered metal powder, such as a sintered stainless steel powder. An example of sintered or bonded polymeric particles comprises polymeric beads that are sintered or bonded with heat or with a solvent or adhesive. The polymeric beads may be formed from any suitable polymeric material, such as polyethylene, polypropylene, polysulfone, teflon, polyethersulfone or polytetrafluoroethylene. Alternatively, the flow distributor may be formed from a natural, synthetic or metallic fibrous material.

In the embodiment illustrated in Figure 2, the flow distributor 56 preferably comprises a porous structure that reduces flow disturbances and non-uniformities as the fluid enters the tapered space 50 from the inlet passage 16. The flow distributor 56 preferably is placed in the flow path and fluidly coupled to the tapered space, wherein the fluid which flows from the inlet passage to the tapered space passes through the porous flow distributor. For example, the porous flow distributor 56 is preferably mounted to the inner plate 44, and an end of the porous flow distributor 56 preferably extends into the plate 44 at the inlet passage 16, although in other embodiments, the end may only abut the plate 44 without extending into it. The other end of the porous flow distributor 56 may be spaced from, may abut, or may extend into the porous medium module, e.g., the porous medium support 30.

The porous flow distributor of the first flow distributor arrangement 52 may be variously configured. In the illustrated embodiment, the porous flow distributor 56 has a

generally cylindrical configuration with a uniform thickness, although the porous flow distributor may have any suitable configuration with a varied thickness, such as a conical, semispherical, parabolic, trapezoidal configuration. For example, if when the fluid reaches the flow distributor, the flow rates are, for example, greater near the center of the flow

5 distributor than they are around the outer periphery, the flow distributor may be made thicker (or less permeable) at the center to provide more flow resistance to the flow at the center, and thinner (or more permeable) near the outer periphery to provide less flow resistance to the flow near the outer periphery. Thus, when the fluid exits the flow distributor, it may have a more uniform flow rate.

10 The cylindrical porous flow distributor 56 may have any suitable height and/or diameter. For example, the height of the porous flow distributor 56 may be less than that of the tapered space 60 at the center. Alternatively, the height of the porous flow distributor 56 may be substantially the same as or greater than the height of the tapered space 60 at the center. The diameter of the porous flow distributor 56 may be

15 substantially the same as that of the inlet passage 16. Alternatively, the diameter of the porous flow distributor 56 may be greater than that of the inlet passage 16. In some embodiments, the diameter of the porous flow distributor 56 may be in the same range as that of the tapered space 60.

Preferably, the permeability of the flow distributor 56 is substantially uniform such

20 that the distributor 56 has substantially uniform radial and/or axial flow characteristics. Thus, if the flow distributor 56 is formed from sintered or bonded particles, the particle sizes preferably are substantially uniform because the uniformity of distributor permeability may be closely related to the uniformity of the particle size. Additionally, at least two factors are preferably considered in selecting the permeability of the flow

25 distributor 56. First, the permeability of the flow distributor 56 preferably is small enough to dampen or prevent any substantial flow disturbances near the intersection of the inlet passage 16 and the tapered space 60 or non-uniform flow characteristics within the tapered space 60. Second, the permeability preferably is large enough to avoid any substantial pressure drop through the flow distributor 56 or substantial slowing of the flow

30 in the radial direction.

Alternatively, the flow distributor may have various non-homogenous characteristics which retard flow disturbances and/or non-uniform flow characteristics. For example, the flow distributor may have a varying permeability, which may vary axially and/or radially, continually or in a stepwise manner. The flow distributor may 5 also comprise multiple sections, which may have similar or different characteristics.

The first flow distributor arrangement may include one or more additional components. For example, in addition to or as an alternative to the flow distributor 56 shown in Figures 1 and 2, the flow distributor arrangement may include one or more flow distributors placed anywhere upstream or downstream of the tapered space or within the 10 tapered space. For example, the first flow distributor arrangement may include, in addition to the first porous flow distributor 56, a second porous flow distributor which may be similar to the first porous flow distributor and may be disposed between the tapered space and the stationary separation medium. For example, the second porous flow distributor, like the first porous flow distributor, may be any porous structure that reduces 15 flow disturbances and/or provides more uniform flow characteristics for fluid flowing between the tapered space and the stationary separation medium.

The second flow distributor may be located in the plate 44 of the porous medium module holder or, preferably, it may be located in the porous medium module. In the embodiment shown in Figure 2, the second flow distributor preferably comprises the 20 porous medium support 30 of the porous medium module and is therefore integrally secured to the porous medium module. The second porous flow distributor then serves not only to reduce or retard flow disturbances and/or flow non-uniformities but also to support the porous media within the porous medium module.

In many preferred embodiments, the first flow distributor arrangement may not 25 include a flow distributor between the inlet passage and the tapered space, e.g., may not include the first flow distributor 56. For example, as shown in Figure 3, the first flow distributor arrangement 52 may include a tapered space 60 and only a single flow distributor, e.g., the second flow distributor which serves as the porous medium support 30 and is disposed between the tapered space 60 and the stationary separation medium 22. 30 In other preferred embodiments, the first flow distributor arrangement may generally

include both the flow distributor between the inlet passage and the tapered space and the flow distributor between the tapered space and the stationary separation medium. The flow distributor between the tapered space and the stationary separation medium may be structurally similar to or different from the flow distributor between the inlet passage and
5 the tapered space.

The description of the various components, configurations, and functions of the first flow distributor arrangement 52 are substantially applicable to the second flow distributor arrangement 54, except the second flow distributor arrangement 54 is disposed in the flow path between the stationary separation medium 22 and the outlet 14. If a
10 symmetrical chromatography device is desired, the first and second flow distributor arrangements 52, 54 preferably are structurally similar and are similarly arranged respectively between the inlet passage 16 and the porous media 22 and between the outlet passage 18 and the porous media 22. Alternatively, the second flow distributor arrangement may be structurally different from the first flow distributor arrangement, and
15 it may have any of the alternative embodiments described in the discussion of the first flow distributor arrangement. For example, as shown in Figure 4, the second flow distributor arrangement 54' may include a tapered space 62 and only a single flow distributor, such as a conically-shaped porous medium support 32', between the porous media 22 and the tapered space 62.

20 In the specific example of an embodiment of a chromatography device 10 shown in Figures 1 and 2, the first and second flow distributor arrangements 52, 54 are substantially similar. Each includes first and second porous flow distributors 56, 30, 58, 32 comprising a sintered mass of stainless steel powder having, for example, a nominal particle size on the order of about 50 μ . The first flow distributor 56, 58 may each
25 comprises a porous disk having an outer diameter of about 6 mm, an uniform thickness of about 2 mm, and a uniform porosity wherein the nominal pore size is on the order of about 25 μ . The tapered space 60, 62 may have an outer diameter of about 31 mm, which is about the same as the diameter of the effective flow path through the porous medium module 20, and a straight conical taper with a gap thickness about 0.8 mm at the outer

edge of the first flow distributor 56, 58 and a small gap at the seal 48, 49, e.g., about a few thousandths of an inch.

A preferred mode of operation of a chromatography device of the present invention may be illustrated while referring to the embodiment shown in Figure 1. The fluid flow characteristics may vary depending on, for example, the nature of the separation, the test sample, and/or the eluent. For example, in a preferred embodiment, the fluid may be passed through the chromatography device 10 at a system pressure of about 200 psi, a pressure differential across the porous medium module of about 100 psid, and a flow velocity in the range from about 1 cm/min to about 10 cm/min. At a given flow velocity, the flow rate of the chromatography device varies with the effective flow area of the device.

A fluid, such as a test sample or an eluent, may be introduced into the chromatography device 10 along a fluid flow path through the inlet passage 16. From the inlet passage 16, the fluid passes through the first flow distributor arrangement 52 disposed in the fluid flow path into the stationary separation medium 22, the flow area of the passage through the stationary separation medium 22 being different, i.e., larger than, the flow area of the inlet passage. For example, in the illustrated embodiment the fluid passes from the inlet passage 16 through the first porous flow distributor 56 and into the tapered space 60. The flow distributor 56 may reduce flow disturbances, such as flow recirculations, vortices, and eddies, and flow non-uniformities as the fluid flows into the tapered space 60 from the inlet passage 16.

The tapered space 60 preferably distributes uniformly the fluid from the inlet passage 16 to the porous medium module 20, which has a larger flow area than the inlet passage 16. In the illustrated embodiment, the tapered space 60 enhances the distribution of the fluid from the inlet passage 16 to the second porous flow distributor, e.g., the porous medium support 30 of the porous medium module 20. For example, the tapered space 60, especially a tapered space substantially free of structures, may provide a more uniform residence time and/or axial flow rate at the face of the porous medium module 20. From the tapered space 60, the fluid flows through the second flow distributor 30. The second flow distributor further reduces flow disturbances and enhances the uniformity of

flow rates and residence times as the fluid flows from the tapered space 60 into the stationary separation medium 22.

After passing through the stationary separation medium 22, the fluid passes through the second flow distributor arrangement 54 disposed in the flow path to the outlet passage 18, the flow area of the outlet passage 18 being different from, i.e., smaller than, the flow area of the passage through the stationary separation medium 22. For example, in the illustrated embodiment, the fluid passes through the second porous flow distributor, e.g., the porous medium support 32, through the tapered space 62 through the first porous flow distributor 58 to the outlet passage 18. Each of the components of the second flow distributor arrangement 54 functions in a manner analogous to the components of the first flow distributor arrangement 52 to provide more uniform flow characteristics for fluid flowing to the outlet passage 18. For example, the second flow distributor, e.g., the porous medium support 32, may reduce flow disturbances and enhance the uniformity of the flow rates and residence times as the fluid flows from the stationary separation medium 22 into the tapered space 62. The tapered space 62, especially a tapered space substantially free of structures, may provide more uniform residence times and axial flow rates. The first porous flow distributor 58 may reduce flow disturbances as the fluid flows from the tapered space 62 into the outlet passage 18.

By providing more uniform flow characteristics into and/or out of the stationary separation medium, the first and/or second flow distributor arrangements significantly enhance the chromatographic separations of the stationary separation medium. For example, the chromatographic resonance peaks may be much more narrow, well-separated and well-defined than those resulting from conventional chromatographic separations.

Once the chromatographic separation has been completed, the porous medium module 20 may be cleaned or replaced in preparation for the next separation. For example, the connectors 46 may be loosened or removed, and the used porous medium module 20 may be removed from between the plates 42, 44 of the porous medium module holder 40. The porous medium module 20, including each integrally secured flow distributor 30, 32, may then be thoroughly cleaned, removing all residue of the previous chromatographic separation from both the flow distributors 30, 32 and the stationary

separation medium, e.g., the stack of porous media 22. The plates 42, 44 may also be thoroughly cleaned. The cleaned porous medium module 20, or a new or previously cleaned porous medium module 20, may then be inserted between the clean plates 42, 44 along with new or cleaned seals 48, 49 and secured in place. Another chromatographic
5 separation may then proceed.

By providing a chromatographic device in which at least one of the flow distributors, and preferably the sole flow distributor, of each flow distributor arrangement is integrally secured to the porous medium module, the chromatographic separations are even further enhanced. Removal of each flow distributor 30, 32 along with the porous
10 medium module 20 allows full access to both the flow distributors 30, 32 and the taper spaces 60, 62 to ensure they are thoroughly cleaned of any residue from previous chromatographic separations, thereby avoiding contamination of subsequent separations.

Another specific example of an embodiment of a chromatographic device 100 is shown in Figures 5 and 6. As shown in Figure 5, the second chromatography device 100 includes a stationary separation medium 122 and a stationary medium holder 140.
15

Preferably, the stationary separation medium comprises stacked porous membrane media 122 disposed in a porous medium module 120 which further includes a hollow support member 126, a sealant 124 and first and second porous medium supports 130. The stationary medium holder 140 includes two plates 144 between which the porous medium
20 module 120 may be disposed and held in place by any suitable connector. A first flow distributor arrangement 152 may be disposed in the flow path between an inlet 112 and the porous media 122. A second flow distributor arrangement, which is preferably substantially similar to the first flow distributor arrangement 152, may be disposed in the flow path between the porous media 122 and an outlet. Each of these components is
25 analogous to those of the chromatography device 10 shown in Figures 1 and 2.

The flow distributor arrangements of the second chromatography device 100 have many features in common with the flow distributor arrangements shown in Figures 1 and 2. For example, the first flow distributor arrangement 152 shown in Figure 3 includes a tapered space 160 and a second flow distributor, e.g., the first porous media support 130.
30 The second flow distributor 130 is preferably integrally secured to the porous medium

module 120, e.g., by the sealant 124. Further, the second flow distributor may comprise a porous disk having an outer diameter of about 45 mm, which is about 6 mm greater than the diameter of the porous media 122, a uniform thickness of about 2 mm to 4 mm and a uniform porosity wherein the nominal pore size is on the order of about 25μ . However, 5 the first flow distributor arrangement 152 preferably does not have a first flow distributor interfacing between the inlet passage 116 and the tapered space 160. The second flow distributor 130 disposed between the tapered space 160 and the porous media 122 is the sole porous flow distributor of the first flow distributor arrangement 152. Similarly the second flow distributor arrangement preferably does not have a first flow distributor, 10 having only a single porous flow distributor integrally secured to the porous medium module 120 and located between the stationary porous media 122 and the tapered space. The flow distributor of the second flow distributor arrangement is preferably substantially similar to the flow distributor of the first flow distributor arrangement. Alternatively, they may have different characteristics, e.g., different configurations and/or 15 permeabilities.

The tapered space of each flow distributor arrangement of the second chromatography device 100 differs from the tapered space of the flow distributor arrangements of the first chromatography device 10. For example, the tapered space 160 of the second chromatography device 100 may be larger, e.g., having an outer diameter of 20 about 39 mm, which is about the same as the diameter of the effective flow path through the porous medium module 120, and may have a generally conical taper with a gap thickness, for example, of about 1 mm at the inlet passage 116 and a gap that is small at the seal 148, 149, e.g., about a few thousandths of an inch.

Further, while the tapered spaces of both devices 10, 100 are substantially free of 25 structures, the tapered space 160 of the second chromatography device 100 preferably includes a plurality of elongated support studs 161, e.g., six studs 161 equally angularly spaced within the tapered space 160, as shown in Figure 4. The studs 161 may extend axially from the plate 144 toward the porous medium module 120 and extend radially preferably less than about 33 %, more preferably less about 25% or less than about 20%, 30 of the radius of the tapered space 160. The studs 161 function to support the porous flow

distributor 130 and/or the porous medium module 120 including the porous medium supports 130 over the tapered space 160. The studs 161 may be machined on a flat 162 in the tapered space 160. The flat 162 preferably extends in a plane generally perpendicular to the axis of the chromatography device 100 and divides the tapered space 160 into two 5 tapered sections 163, 164 spaced from each other. The inner tapered section 163 preferably extends from near the inlet passage 116 towards the outer seal 149, while the outer tapered section 164 preferably extends from near the outer seal 149 towards the inlet passage 116. Each tapered section preferably has a straight conical taper, and the taper of the inner tapered section 163 is preferably steeper than the taper of the outer tapered 10 section 164.

In the illustrated embodiment, the studs 161 extend from the plate 144 toward the porous flow distributor 130 and the porous medium module 120. Alternatively, the studs may extend from the porous flow distributor or the porous medium module toward the plate. Preferably, a stud extends toward a flat section of the plate, although it may extend 15 toward any part of the plate, e.g., a tapered section of the plate. Thus, if the studs extend from the porous flow distributor and/or porous medium support, the plate may be formed with a continuous taper free of flats. Each stud may form a unitary or integral part of the porous flow distributor/porous medium support and preferably is made of the same material as the porous medium support, i.e., a porous material. Porous studs are 20 advantageous because they weigh less and are less disruptive to the fluid flow. Alternatively, the studs may be a part separate from the porous medium module and the plate and may be disposed between the porous medium module and the plate. In general, any suitable structure, which does not cause any substantial non-uniform flow or flow disturbances, may be provided to support a porous medium support and prevent the 25 porous medium support from protruding into a tapered space.

While the tapered space 160 of the illustrated chromatography device 100 has two spaced tapered sections 163, 164, each having straight conical tapers but different slopes, the tapered space may be configured in a wide variety of different ways to reduce flow disturbances and enhance uniform flow characteristics. For example, the tapered space 30 may include more than two tapered sections, or each tapered section may have a curved

taper, or the tapered sections may have substantially similar slopes. Further, while the tapered sections 163, 164 of the illustrated device 100 are separated by a flat 162, the spaced tapered sections may be contiguous. The support studs may then extend from tapered wall of the plate 144 of either or both tapered sections. Alternatively, the support
5 studs may extend from the porous medium support into the tapered space.

An example of another plate having a tapered space including tapered sections is shown in Figure 7. This plate 170 is analogous to the plate 144 shown in Figure 6 but may be much larger. The plate 170 shown in Figure 7 has a tapered space 171 including five tapered sections 172-176. The first tapered section 172, e.g., the inner tapered
10 section, communicates with the inlet passage 116, and the fifth tapered section 176 comprises the outer tapered section. The configuration of the tapered sections 172-176 may be similar to the configuration of the tapered sections 163, 164 shown in Figure 6. One or more of the tapered sections may have a 0° taper, i.e., may be substantially flat, but it is preferred that each of the tapered sections have a taper greater than 0°, although
15 the tapers may differ from the one tapered section to another.

In the embodiment shown in Figure 7, the five tapered sections 172-176 are preferably separated by four flats 180-183 and each flat 180-183 includes a plurality of support studs 184. The support studs 184 may be similar to the studs 161 shown in Figure 6 and serve to support a porous flow distributor and/or a porous medium module over the
20 tapered space 171. A porous flow distributor spanning the tapered space 171 preferably has a tapered surface facing the tapered space 171. Consequently, the height or axial position of the faces of the studs 184 may vary from one flat to another in correspondence with the tapered face of the flow distributor.

A preferred mode of operation of the second chromatography device 100 shown in
25 Figure 5, including cleaning and/or replacing the porous medium modules 140 and plates 144, is analogous to the previously described preferred mode of operation of the first chromatography device 10. However, as the fluid enters the tapered space 160 from the inlet passage 116 (or exists the tapered space through the outlet passage) of the second chromatography device 100, the fluid does not pass through a porous flow distributor.
30 Rather, the fluid enters (or exits) the inner tapered section 163 of the tapered space 160

directly. Further, as the fluid flows through the tapered space, it passes the support studs 161 and enters (or exits) the outer tapered section 164. Preferably, the support studs 161 have a shape, e.g., a thin elongated shape with rounded leading edges, which resists the formation of flow disturbances and does not substantially increase the resistance to flow 5 radially outwardly.

Another example of a chromatography device 200 is shown in Figure 8. In the illustrated embodiment, the chromatography device 200 includes the plate 170 shown in Figure 7, a flow distributor arrangement 201 including a tapered space 171 and a porous flow distributor 202, and a porous medium module 210. Each of these components may 10 be analogous to the corresponding components of the previous embodiments. For example, the tapered space 171 may include several tapered sections 172-176, the inner tapered section 172 communicating with the inlet passage 116. The tapered sections 172-176 may be separated by flats 180-183 which include supporting studs 184. The porous flow distributor 202 preferably has a flat surface facing the porous medium module 210 15 and a tapered surface facing the tapered space 171. The taper of the porous flow distributor may have any suitable value. For example, the illustrated porous flow distributor 202 may have a diameter of about 15 inches and a straight conical taper defined by a thickness at the center of about 0.26 inch and a thickness at the outer peripheral region of about 0.17 inch. The porous medium module 210 preferably comprises a stack 20 of porous media 211, a sealant 212 disposed around the outer periphery of the porous media stack, a hollow housing member 213, and a seal 214, all as previously described.

However, in the chromatography device 200 shown in Figure 8, the porous medium module 210 preferably includes a porous medium support 215 separate from the porous flow distributor 201. The porous medium support 215 is preferably integrally 25 connected to the porous medium module 210, e.g., by the sealant 212, and may be fashioned from a screen or mesh, as previously described. The porous medium support 215 preferably has sufficient structural rigidity to support the compressed stack of porous media 211 but may be coarser, e.g., have larger openings, than the porous flow distributor 201.

The operation of the chromatography device 200 is similar to the operation of the previously described embodiments. The porous flow distributor 201 may be disposed in a fluid flow path through the chromatography device between the tapered space 170 and the porous medium support 215. Fluid flowing in either direction between the porous 5 medium module 210 and the tapered space 170 flows through the porous flow distributor 201, and the porous flow distributor 201 serves to enhance flow uniformity as previously described. The porous flow distributor 201 may be mounted and sealed to the plate 170 and/or the porous medium module 210 in any suitable manner to prevent bypass of the fluid. The tapered surface of the porous flow distributor 201 may bear against the studs 10 184, while the flat surface of the porous flow distributor 201 may bear against the porous medium support 215. The porous flow distributor 201 is preferably removably mounted between both the plate 170 and the porous medium module 210. Disassembly of the plate 170, the porous flow distributor 201, and the porous medium module 210 greatly facilitates cleaning of these components.

15 While various aspects of the invention have been described with respect to several embodiments, many variations in these embodiments would be obvious to those of ordinary skill in the art in light of the teachings in this specification. For example, in accordance with the present invention, one or more or all of the features of any of the disclosed embodiments may be substituted and/or combined with one or more or all of the 20 features of any of the other disclosed embodiments. For example, the first porous flow distributor 56 of the first flow distributor arrangement 52 of the first chromatography device 10 may be inserted between the inlet passage 116 and the tapered space 160 of the second chromatography device 100. Alternatively or additionally, the support studs 164 of the second chromatography device 100 may be included in one or both of the tapered 25 spaces 60, 62 of the first chromatography device 10. Further, in accordance with the present invention, fewer than all of the features of each of the disclosed embodiments may be included. For example, the first flow distributor 58 of the second flow distributor arrangement 54 of the first chromatography device 10 may be eliminated. Alternatively, the flat 162 and the two tapered sections 163, 164 in the tapered space 160 of the second 30 chromatography device 100 may be eliminated and the studs may extend from a plate wall

having a single conical taper which extends from near the inlet passage 116 to near the seal 149. Accordingly, all features, modifications and variations of the disclosed embodiments are encompassed within the spirit and scope of the invention as currently or hereafter claimed.

CLAIMS

1. A flow distributor arrangement for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow path between a first passage having a first flow area and a second 5 passage having a second flow area larger than the first flow area, the flow distributor arrangement comprising:

a tapered space in the flow path between the first passage and the second passage, the tapered space being substantially free of any structures; and

10 the tapered space wherein fluid flowing between the tapered space and the first passage passes through the porous flow distributor.

2. The flow distributor arrangement according to claim 1, wherein the tapered space has an outer periphery, and the tapered space is thicker at a location adjacent to the 15 first passage and thinner at the outer periphery.

3. The flow distributor arrangement according to claim 1 or 2, wherein the tapered space has a tapered end and a flat end.

20 4. The flow distributor arrangement according to claim 3, wherein the tapered end of the tapered space has a straight taper.

5. The flow distributor arrangement according to claim 3, wherein the tapered end of the tapered space has a curved taper.

25 6. The flow distributor arrangement according to any one of the preceding claims, wherein the tapered space is free of structures.

7. The flow distributor arrangement according to any one of the preceding claims, 30 wherein the flow distributor is arranged to reduce flow disturbances as fluid enters or exits

the tapered space.

8. The flow distributor arrangement according to any one of the preceding claims including another fluid distributor disposed in the flow path between the tapered space and
5 the second passage.

9. A flow distributor arrangement for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow path between a first passage having a first flow area and a second passage having a second flow area larger than the first flow area, the flow distributor
10 arrangement comprising:

a first porous flow distributor arranged to distribute fluid from or to the first passage;

a second porous flow distributor arranged to distribute fluid to or from the second passage; and

15 a tapered space fluidly coupled to the first and second porous flow distributors to direct at least a portion of the fluid between the first and second flow distributors.

10. The flow distributor arrangement according to claim 9, wherein the tapered
20 space has an outer periphery, and the tapered space is thicker at a location adjacent to the first passage and thinner at the outer periphery.

11. The flow distributor arrangement according to claim 9 or 10, wherein the tapered space has a tapered end and a flat end.

25

12. The flow distributor arrangement according to claim 11, wherein the tapered end of the tapered space has a straight taper.

13. The flow distributor arrangement according to claim 11, wherein the tapered
30 end of the tapered space has a curved taper.

14. The flow distributor arrangement according to any one of claims 9 to 13, wherein the tapered space is substantially free of structures.

5 15. The flow distributor arrangement according to any one of claims 9 to 14, wherein the first flow distributor is capable of reducing flow disturbances as fluid enters or exits the tapered space.

16. A chromatography device comprising:

10 an inlet and an outlet;
a porous medium module including a stack of porous media disposed in a flow path between the inlet and the outlet, the porous media having a flow area larger than a flow area of at least one of the inlet and the outlet; and
a flow distributor arrangement disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet, the flow distributor arrangement including a tapered space and a porous flow distributor the tapered space being disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet and being substantially free of structures, and the porous flow distributor is fluidly coupled to the tapered space wherein fluid flowing between the tapered space and said one of the inlet and the outlet passes through the porous flow distributor.

17. The chromatography device according to claim 16, wherein the tapered space has an outer periphery, and the tapered space is thicker at a location adjacent to the inlet and thinner at the outer periphery.

25 18. The chromatography device according to claim 16 or 17, wherein the tapered space has a tapered end and a flat end.

19. The chromatography device according to claim 18, wherein the tapered end of
30 the tapered space has a straight taper.

20. The chromatography device according to claim 19, wherein the tapered end of the tapered space has a curved taper.

21. The chromatography device according to any one of claims 16 to 20, wherein
5 the tapered space is substantially free of structures.

22. The chromatography device according to any one of claims 16 to 21 including a stationary separation medium holder including first and second plates, the first plate including the inlet and the second plate including the outlet, the porous medium module
10 being disposed between the first and second plates.

23. The chromatography device according to claim 22, wherein the tapered space includes a recess in the first plate.

15 24. The chromatography device according to claim 22 or 23, wherein the porous flow distributor is mounted to the first plate.

25. The chromatography device according to any one of claims 16 to 23, wherein the flow distributor is arranged to reduce flow disturbances as fluid enters the tapered
20 space from the inlet.

26. The chromatography device according to any one of claims 16 to 25 wherein the flow distributor comprises a first flow distributor and wherein the flow distributor arrangement further includes a second porous flow distributor disposed in the flow path
25 between the tapered space and the porous media.

27. The chromatography device according to claim 26, wherein the tapered space includes a recess in the second porous flow distributor.

30 28. The chromatography device according to claim 26 or 27, wherein the first

porous flow distributor abuts the second porous flow distributor.

29. The chromatography device according to claim 26 or 27, wherein the first porous flow distributor is spaced from the second porous flow distributor.

5

30. The chromatography device according to any one of claims 26 to 29, wherein the second porous flow distributor is adapted to enhance uniform fluid flow.

31. The chromatography device according to any one of claims 26 to 30, wherein
10 the second porous flow distributor is disposed in the porous medium module.

32. The chromatography device according to any one of claims 26 to 30, wherein the second porous flow distributor is disposed in the tapered space.

15 33. The chromatography device according to any one of claims 16 to 32, wherein the flow distributor arrangement is a first flow distributor arrangement and is disposed in the flow path between the porous media and the inlet, and wherein the chromatography device includes a second flow distributor arrangement disposed in the flow path between the porous media and the outlet.

20

34. The chromatography device according to claim 33, wherein the second flow distributor arrangement includes a tapered space and a porous flow distributor fluidly coupled to the tapered space, the tapered space of the second flow distributor arrangement being disposed in the flow path between the porous media and the outlet, wherein fluid
25 flowing between the tapered space of the second flow distributor arrangement and the inlet passes through the porous flow distributor of the second flow distributor arrangement.

35. The chromatography device according to claim 34, wherein the tapered space of the second flow distributor arrangement is substantially free of structures.

30

36. The chromatography device according to claim 34 or 35 wherein the porous flow distributor of the second flow distributor arrangement comprises a first porous flow distributor and wherein the second flow distributor arrangement further includes a second porous flow distributor disposed in the flow path between the porous media and the outlet.

5

37. The chromatography device according to claim 36 wherein first porous flow distributor of the second flow distributor arrangement is mounted to the second plate and the second porous flow distributor of the second flow distributor arrangement is disposed in the porous medium module.

10

38. A chromatography device comprising:

an inlet and an outlet;

a porous medium module including a stack of porous media disposed in a flow path between the inlet and the outlet, the porous media having a flow area larger than 15 a flow area of at least one of the inlet and the outlet; and

a flow distributor arrangement disposed in the flow path between the porous media and said one of the inlet and the outlet, the flow distributor arrangement including a tapered space and a porous flow distributor fluidly coupled to the tapered space, wherein the tapered space is disposed in the flow path between the porous media and said one of 20 the inlet and the outlet and wherein the porous flow distributor is disposed in the flow path between the tapered space the porous media, the porous flow distributor being integrally secured to the porous medium module.

39. A chromatography device according to claim 38 wherein the tapered space is 25 substantially free of structures.

40. A chromatography device according to claim 38 or 39 wherein the tapered space includes inner and outer tapered sections.

41. A chromatography device according to claim 40 wherein the tapered space includes a flat disposed between the inner and outer tapered sections and wherein the flow distributor arrangement includes supports extending from the flat toward the porous medium module.

5

42. A chromatography device according to any of claims 38-41 wherein the flow distributor arrangement includes another porous flow distributor disposed in the flow path between the tapered space and said one of the inlet or the outlet.

10 43. A chromatography device according to any of claims 38-41 wherein the flow distributor is the sole flow distributor of the flow distributor arrangement.

44. A flow distributor arrangement for distributing fluid flow in a chromatography device along a flow path between a first passage and a second passage, one of the passages
15 having a larger flow area than the other passage, the flow distributor arrangement comprising:

a tapered space in the flow path between the first passage and the second passage, the tapered space including a first tapered section and a second tapered section disposed outwardly of the first tapered section; and

20 a porous flow distributor disposed in the flow path and fluidly coupled to the tapered space.

45. A flow distributor arrangement as claimed in claim 44 wherein the porous flow distributor is disposed in the fluid flow path between the tapered space and the first
25 passage.

46. A flow distributor arrangement as claimed in claim 44 wherein the porous flow distributor is disposed in the fluid flow path between the tapered space and the second passage.

30

47. A flow distributor arrangement as claimed in any of claims 44-46 wherein the first and second tapered sections have different tapers.

48. A flow distributor arrangement as claimed in claim 47 wherein the first and
5 second tapered sections respectively comprise inner and outer tapered sections, the inner
tapered section having a steeper slope than the outer tapered section.

49. A flow distributor arrangement as claimed in any of claims 44-48 wherein the
tapered space further includes a flat disposed between the first and second tapered
10 sections.

50. A chromatography device comprising:
an inlet and an outlet defining a fluid flow path;
a porous medium module include a stack of porous media having a first end
15 and a porous medium support supporting the first end of the stack of porous media, the
porous medium module being disposed in the fluid flow path between the inlet and the
outlet; and
a flow distributor arrangement disposed in the fluid flow path between the
porous medium support and one of the inlet and the outlet, the flow distributor
20 arrangement including a tapered space and a porous flow distributor fluidly coupled to the
tapered space.

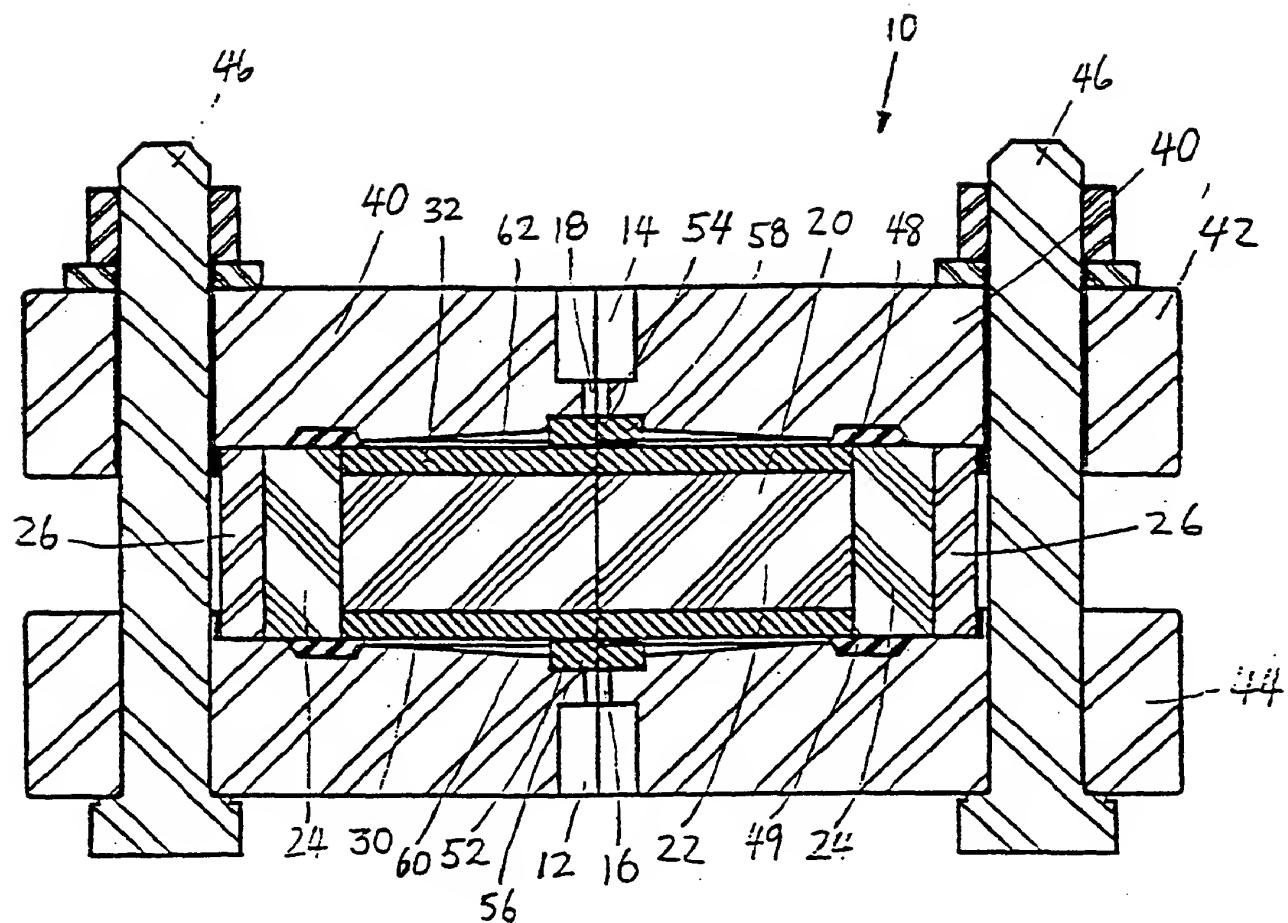


FIG. 1

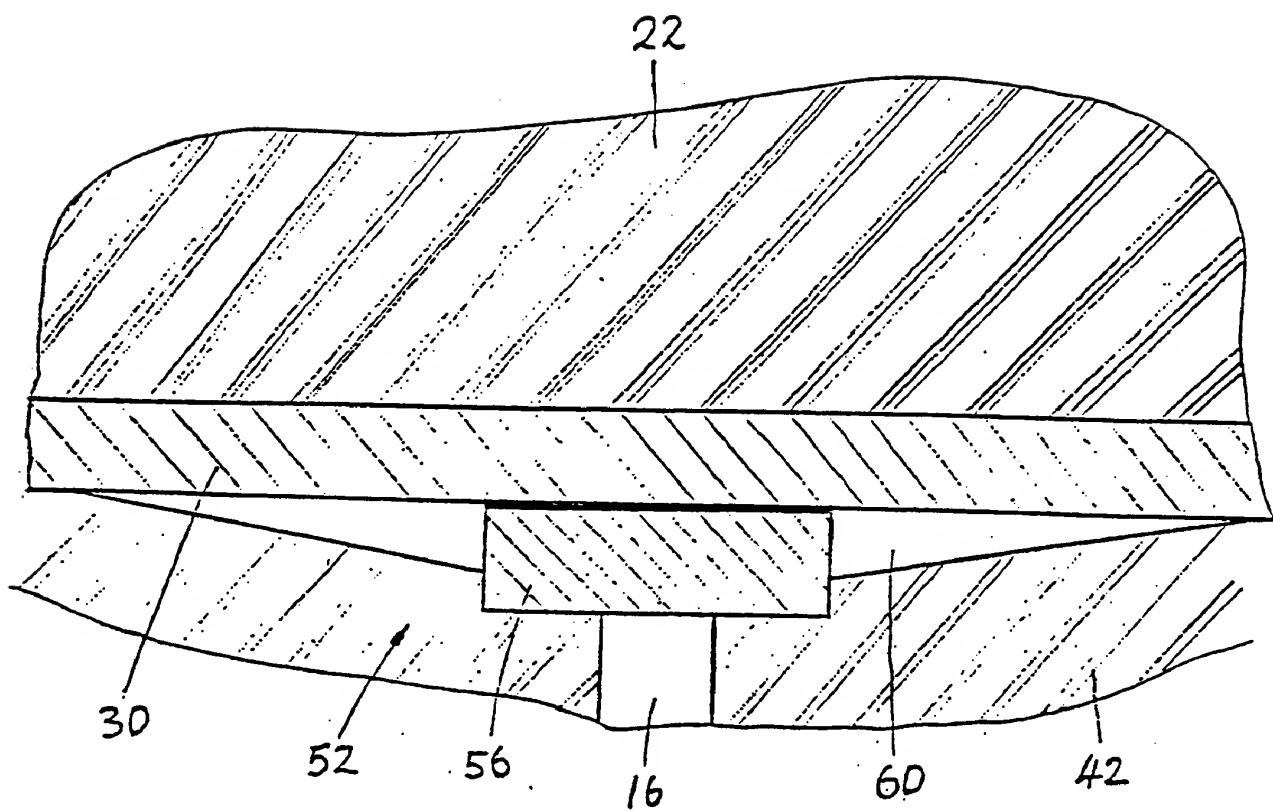


FIG. 2

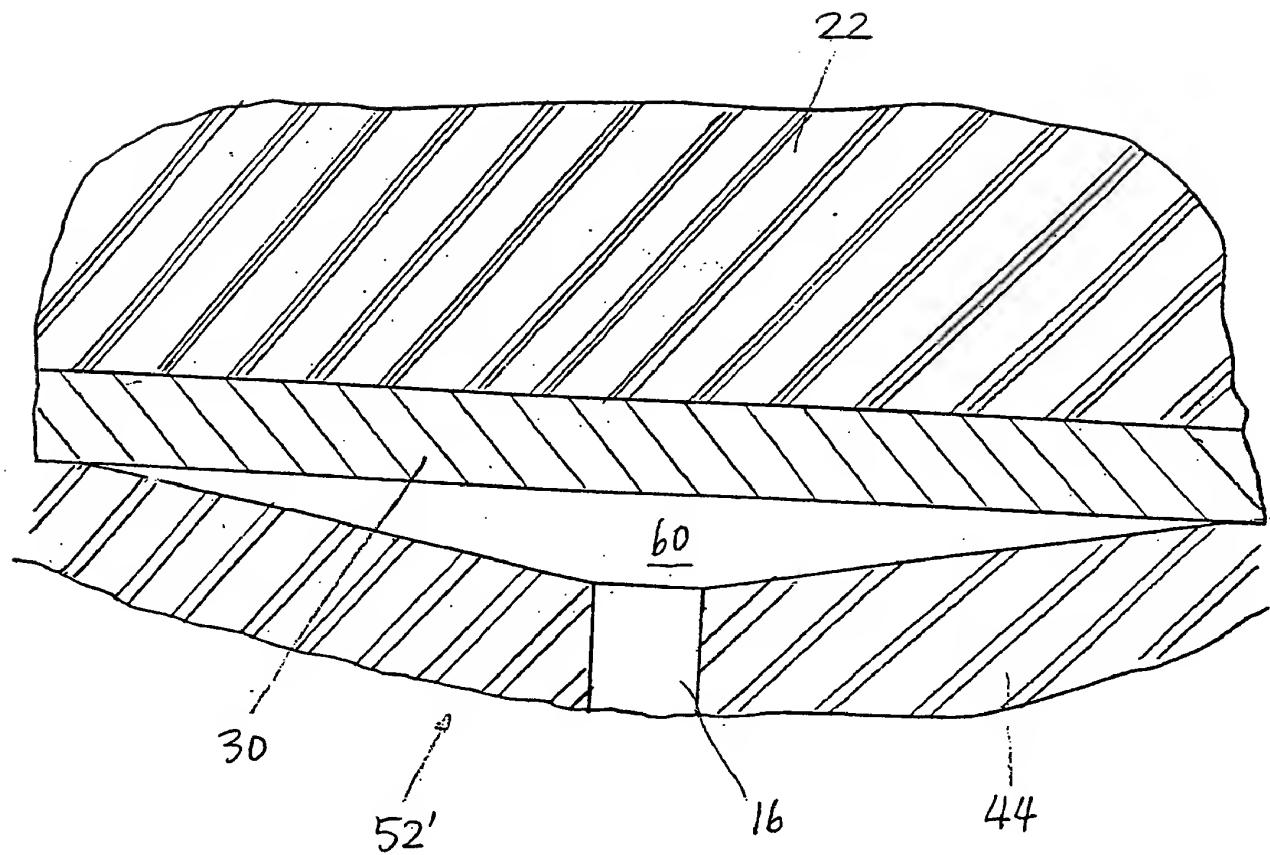


FIG. 3

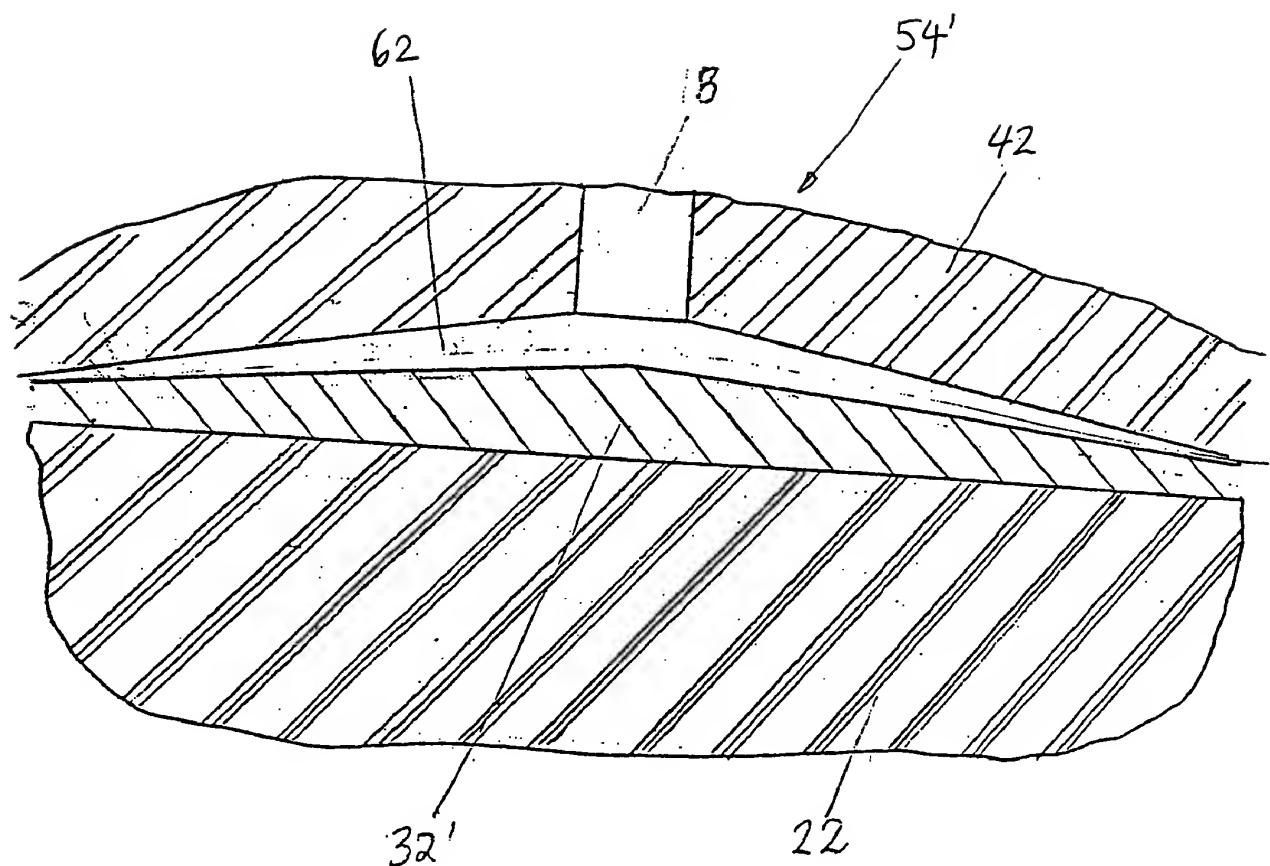


FIG. 4

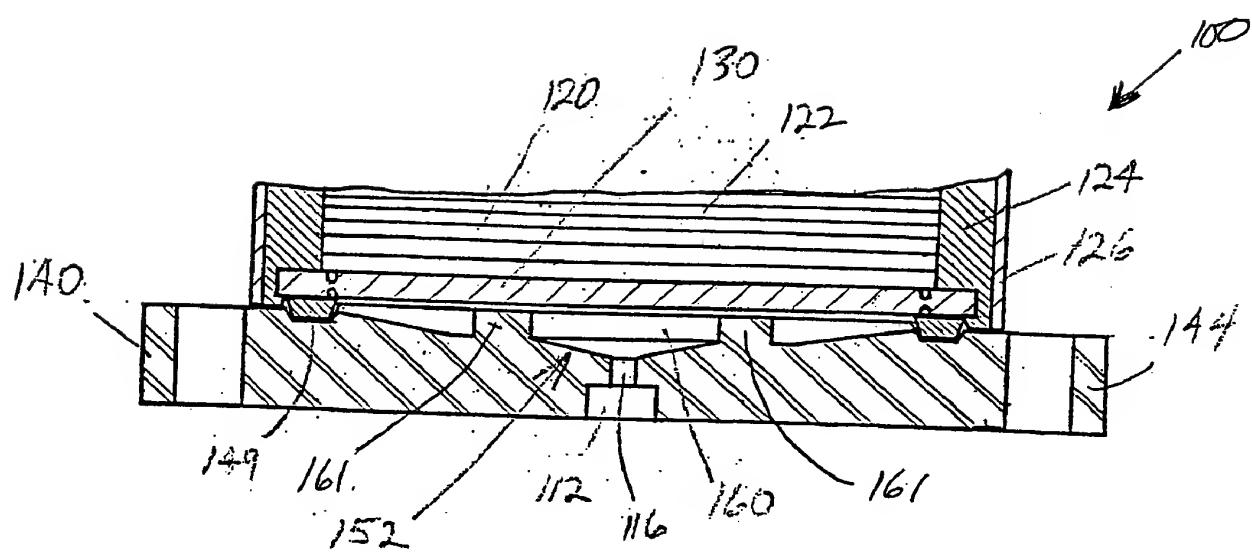


Figure 5

6 / 8

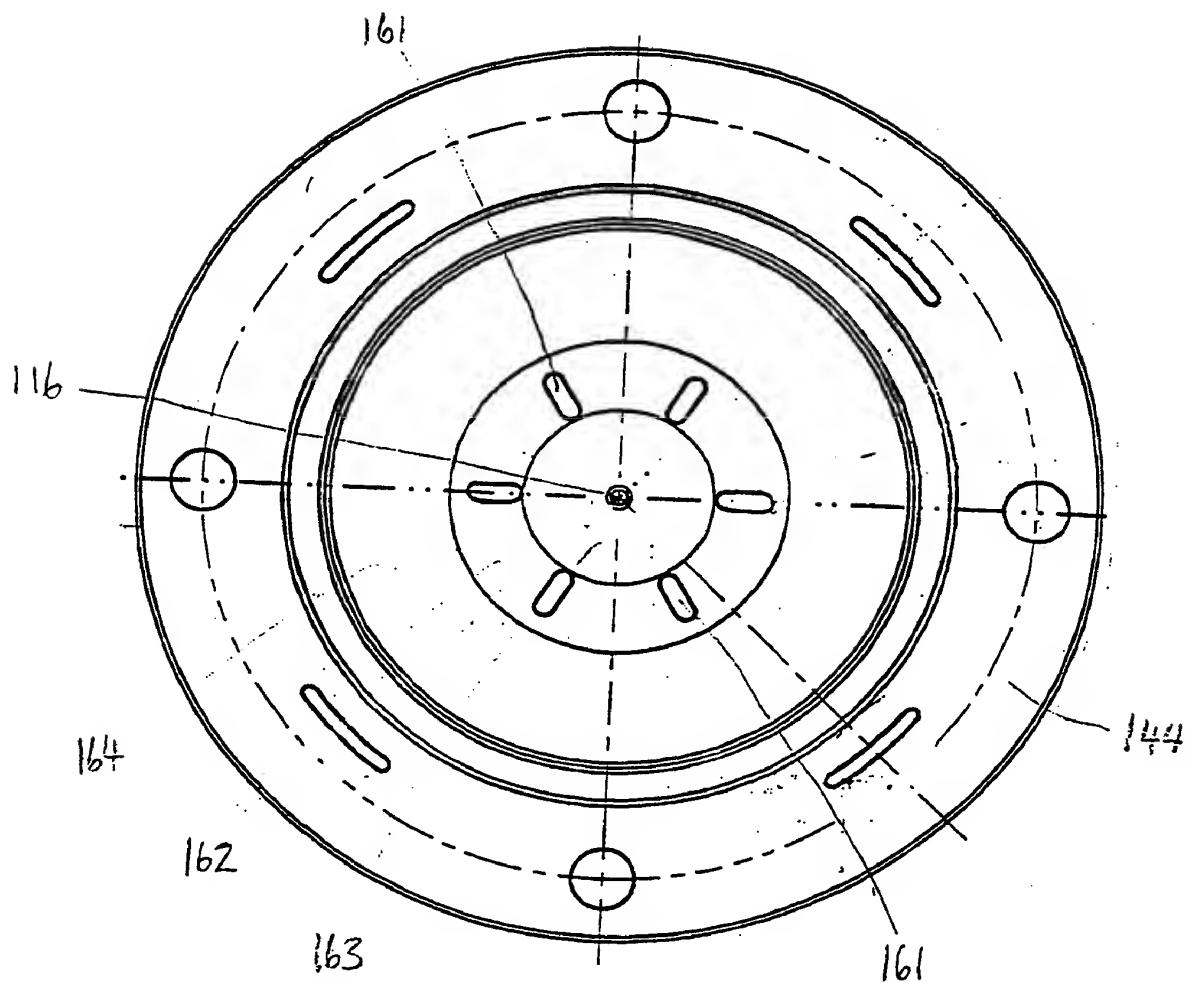


FIG. 6

7 / 8

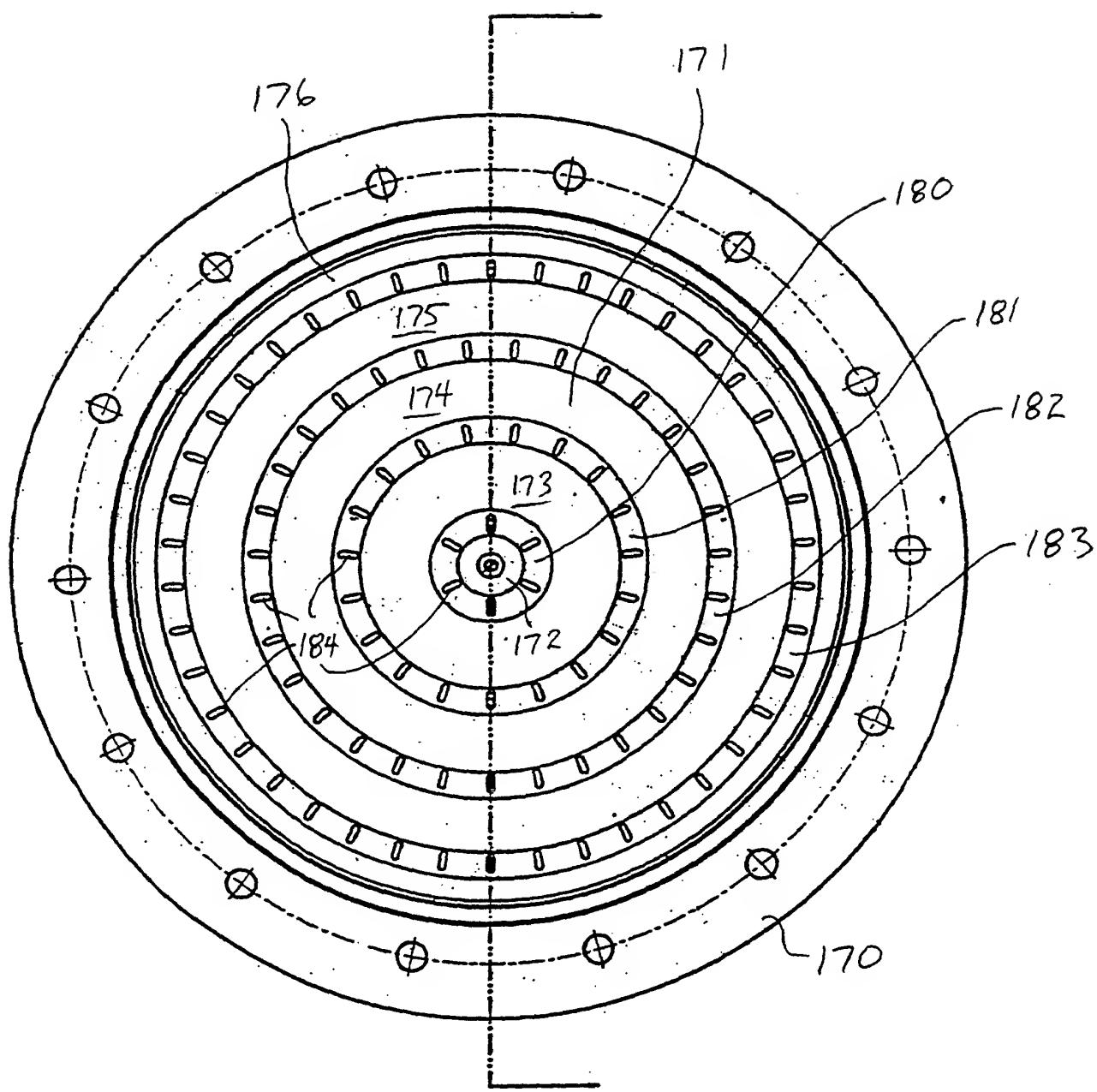


FIG. 7

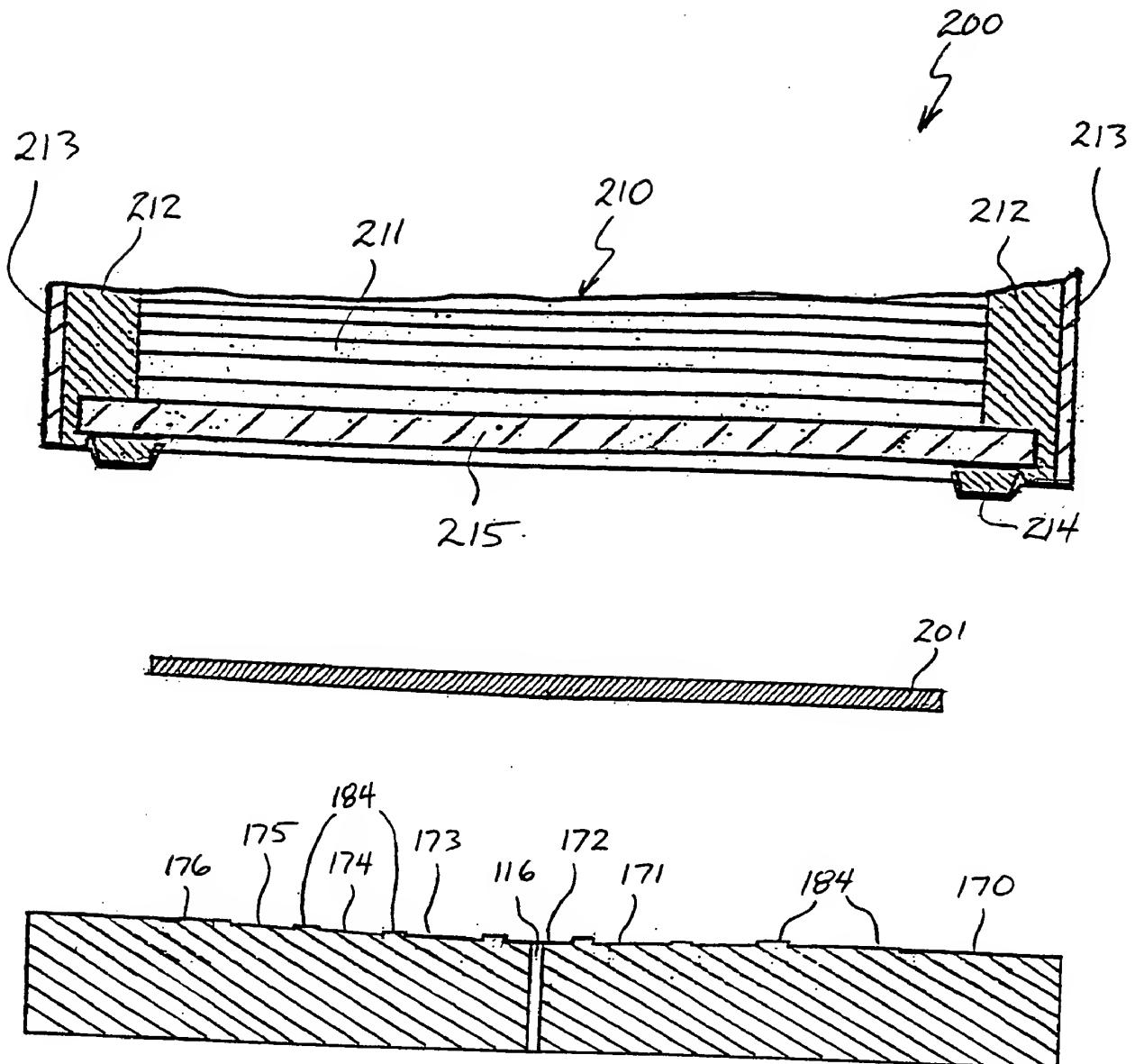


FIG 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Serial Application No
PCT/US 00/04785

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 B01D15/08 G01N30/60 B01D53/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 B01D G01N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 089 125 A (HART ROBERT L ET AL) 18 February 1992 (1992-02-18) column 2, line 18 -column 3, line 13; figure	1-32, 38-50
X	US 4 894 152 A (COLVIN JR ARTHUR E ET AL) 16 January 1990 (1990-01-16) column 2, line 52 -column 4, line 28; figures 1,3,5	1-5,7-50
X	US 3 771 659 A (FRASER D) 13 November 1973 (1973-11-13) column 1, line 38 -column 2, line 52	1-8, 16-32
X	US 4 557 830 A (FUKUDA HIDEO ET AL) 10 December 1985 (1985-12-10) figures 1,8	38-50
	---	-/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the International filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the International search

19 May 2000

Date of mailing of the international search report

26/05/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Persichini, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte Serial Application No
PCT/US 00/04785

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 324 426 A (JOSEPH THOMAS ET AL) 28 June 1994 (1994-06-28) column 6, line 64 -column 8, line 37; figures —	38-50
X	US 4 582 608 A (RITACCO ROBERT P) 15 April 1986 (1986-04-15) column 2, line 18-41; figures 1-3,9 —	38-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Search Application No
PCT/US 00/04785

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
US 5089125	A	18-02-1992	AT 121309 T AU 638803 B AU 7259291 A CA 2076049 A DE 69109096 D DK 515480 T EP 0515480 A JP 5504408 T WO 9112866 A US 5137628 A		15-05-1995 08-07-1993 18-09-1991 21-08-1991 24-05-1995 03-07-1995 02-12-1992 08-07-1993 05-09-1991 11-08-1992
US 4894152	A	16-01-1990	NONE		
US 3771659	A	13-11-1973	NONE		
US 4557830	A	10-12-1985	JP 1710238 C JP 3072338 B JP 59199032 A AU 546656 B AU 2512484 A BR 8400921 A CA 1228531 A DE 3482030 D EP 0123815 A		11-11-1992 18-11-1991 12-11-1984 12-09-1985 01-11-1984 05-03-1985 27-10-1987 31-05-1990 07-11-1984
US 5324426	A	28-06-1994	NONE		
US 4582608	A	15-04-1986	NONE		

UK Patent Application

(12) GB (19) (11) 2 201 904 (13) A

(43) Application published 14 Sep 1988

(21) Application No 8802803

(22) Date of filing 8 Feb 1988

(30) Priority data

(31) 8703471 (32) 14 Feb 1987 (33) GB
8709907 27 Apr 1987

(71) Applicant

Domnick Hunter Filters Limited

(Incorporated in United Kingdom)

Durham Road, Birtley, Chester-le-Street,
County Durham, DH3 2SF

(72) Inventors

Minh Son Le
James Alan Sanderson

(74) Agent and/or Address for Service

Urquhart-Dykes & Lord
Tower House, Merrion Way, Leeds, LS2 8PA

(51) INT CL
B01D 15/08 B01J 16/00

(52) Domestic classification (Edition J):

B1H 260 280 281 300 330 350 351 435 440 515
650
B1F 4G
C2C 220 227 22Y 280 306 30Y 320 342 34Y 366
367 583 628 62X 658 KN VA

(56) Documents cited
None

(58) Field of search

B1H
B1F
Selected US specifications from IPC sub-classes
B01D B01J

(54) Separating devices

(57) A device for separating molecular components from liquids or for conducting reactions in solution comprise a multi-layer microporous membrane assembly (4) located within the housing (1) with edges of each membrane within the assembly lying adjacent to a barrier. Means (5, 6) are provided for substantially preventing flow between the membrane edges and the barrier, so that flow is through the membranes in series. Inlet means (2) direct incoming liquid on to a first surface of the membrane assembly, and outlet means (3) gather and direct outgoing liquid from a second surface of the membrane assembly. The microporous membrane material of the assembly has a ligand or an immobilised enzyme bound thereto for effecting chromatographic separation or an immobilised enzyme reaction, such as an enzymatic hydrolysis reaction.

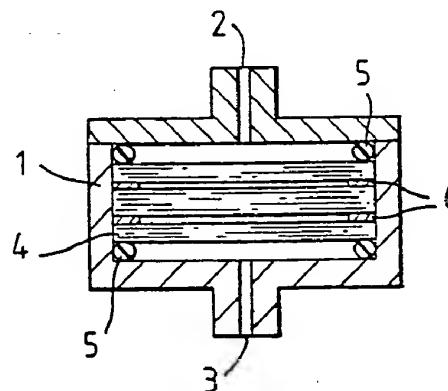


Fig.1.

GB 2 201 904 A

1/2

2201504

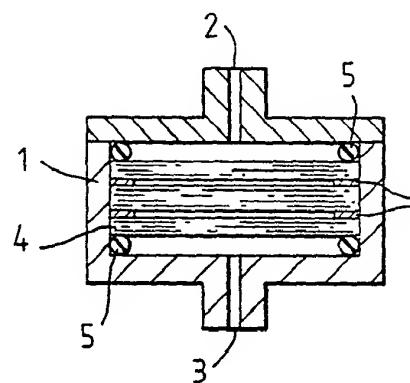


Fig. 1.

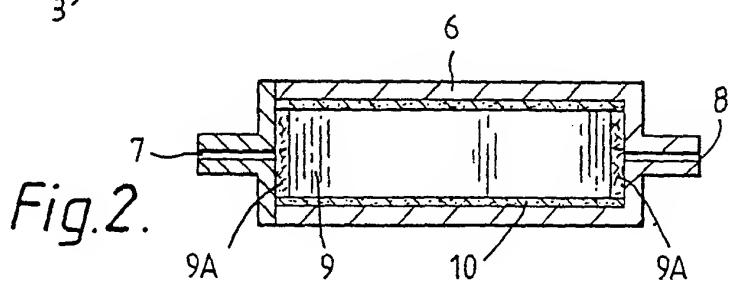


Fig. 2.

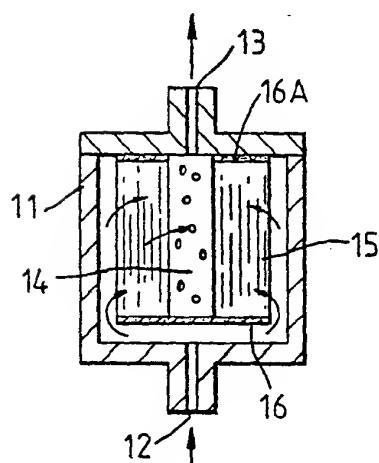


Fig. 3.

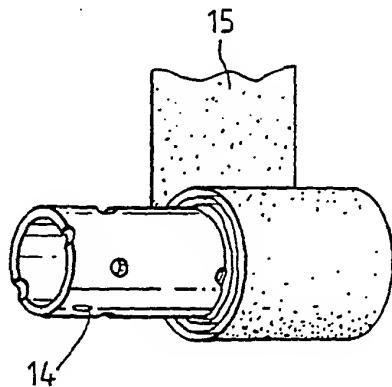


Fig. 4.

2/2

2201904

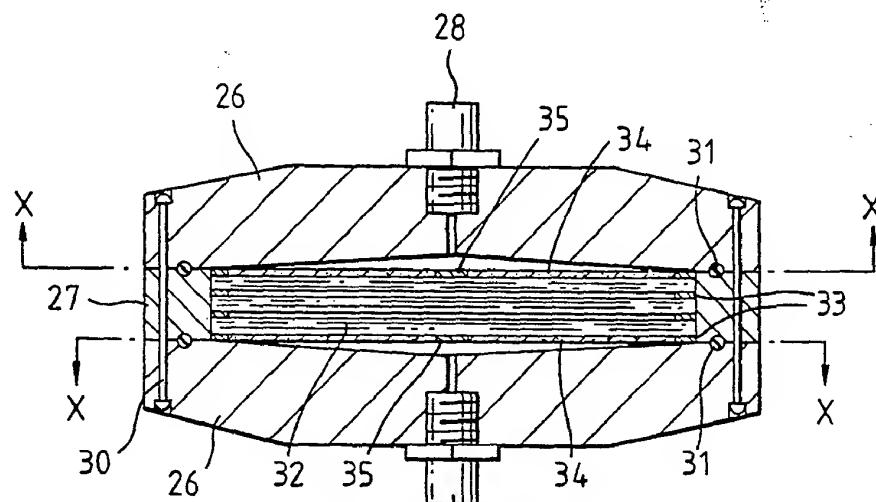


Fig. 5.

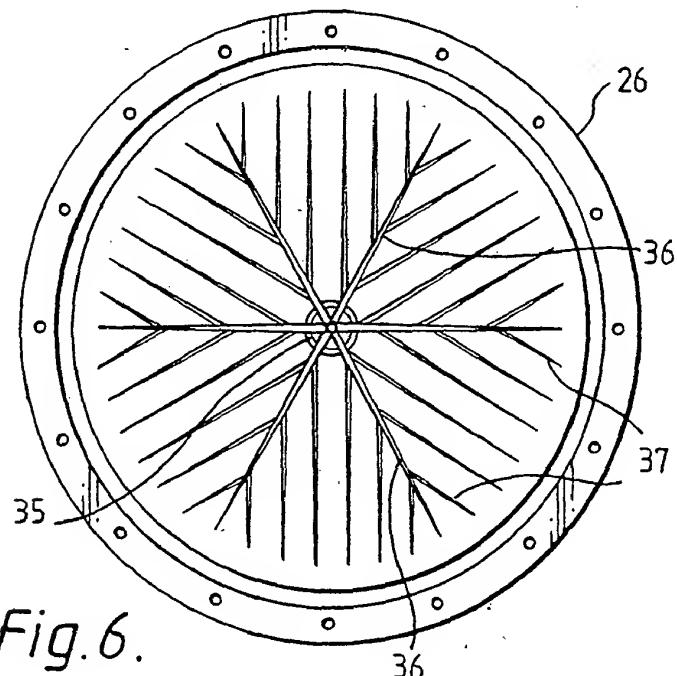


Fig. 6.

2201904

DEVICE FOR LIQUID CHROMATOGRAPHY OR
IMMOBILISED ENZYME REACTION

5 This invention is concerned with a device for the separation of molecular components from liquids containing same. Such separations involve interactions between said components and active chemical species which are immobilised to the structure of polymeric membranes. The 10 invention is particularly concerned with compounds for analytical or preparative purposes. The invention is also concerned with chemical reactions involving immobilised enzymes.

Separation of molecular components contained in a 15 liquid by chromatographic techniques generally involves a two step process. First the feed is brought into contact with the separation medium whereupon the component to be separated (hereafter referred to as ligate) is preferentially bound to the active sites on the medium. 20 The feed is then replaced by an eluent which is usually a buffer for the ligate whereupon said ligate is released to the eluent to complete the separation. A review of common ligand chromatographic techniques can be found in the work of Robert Scopes entitled "Protein Purification Principles 25 and Practice" (published by Springer-Verlag, New York, 1982, ISBN 0-387-90726-2). In general, a separation medium consists of an active group hereafter referred to as a ligand which is chemically bonded to a solid matrix. The ligand can be any chemical species that show specific 30 interaction with another molecular component. Known ligands include charged groups (such as diethyl amino ethyl, carboxyl methyl); synthetic dyes; alkyl and aryl compounds (such as phenyl boronate, octyl); proteins; lectins; antibodies; antigens, enzymes and so on. Ligates, 35 that is compounds which can be separated by chromatographic

techniques include a wide range of biochemicals such as proteins; enzymes; peptides; antibodies; antigens; lectins; DNA; RNA; antibiotics; etc. Traditionally the matrices used in chromatography are in the form of either beads or 5 fibres, commonly packed into columns or less commonly in stirred vessels which provide the means for introducing the feed and for recovering the separated components.

It has been proposed to utilise microporous polymeric membranes as the solid matrix, in place of the traditional 10 matrices, the ligand being bound to the membrane material so that the ligate is held as the feed passes through the membrane. However, no membrane device has been proposed which gives a performance equivalent to that of a good chromatographic device.

15 In contrast to liquid chromatography, the process of immobilised enzyme reaction can be effected by bringing the feed into contact with the reaction medium whereupon the substrate is converted into the desired product. It is to be understood that the reaction medium consists of the 20 enzyme which is immobilised to a solid matrix. The term "substrate" refers to a component in the feed and is required to be converted by the enzyme. In general, the matrices and the columns or vessels which can be used for liquid chromatography may also be used for immobilised 25 enzyme reactions. Reference is made to Volume XLIV of "Methods in Enzymology" ('Immobilized Enzymes' edited by K Mosbach, Academic Press, New York, 1976). Once again, it is known to attach reaction medium to a microporous membrane, but the performance of existing devices is poor.

30 Accordingly, a need exists in the process industry for devices for liquid chromatography and reactions involving immobilised enzymes, which devices provide high resolution or good diffusional characteristics and high throughput rate without the use of high pressure and without any 35 significant operational drawbacks.

According to the present invention a device for the separation of molecular components from liquids containing the same comprises a housing, a multi-layer microporous membrane assembly within the housing with edges of each membrane within the assembly lying adjacent to a barrier, means for substantially preventing flow between the membrane edges and the barrier, inlet means for directing incoming liquid on to a first surface of the membrane assembly, and outlet means for gathering and directing outgoing liquid from a second surface of the membrane assembly, the membrane material of the assembly having bound thereto a ligand or an immobilised enzyme.

In the field of liquid chromatography such a device can readily be constructed to match or even improve the performance of conventional chromatograph columns, even though the structure is simpler and more compact than that of conventional columns. Liquid chromatography devices are generally specified in terms of the number of theoretical plates hereinafter referred to as N; the height of a theoretical plate hereinafter referred to as HETP; the protein binding capacity and the dilution factor hereinafter referred to as DF. The devices of the invention can readily be manufactured such that N is at least 100; HETP is less than 0.01 cm and DF is not greater than 6. The protein binding capacity can readily be comparable with traditional columns in terms of mass of protein per unit volume of device. Prior art membrane devices do not meet any of the above requirements, and in particular they have very low protein binding capacity.

The microporous membranes used in the device have a pore size of from 0.05 to 10 microns, and they will usually have been made by the phase inversion process. A general account of membranes and their manufacture is contained in "Synthetic Polymeric Membranes" by Kesting (published by McGraw-Hill Book Company, New York, 1971).

The membrane assembly preferably comprises at least fifty membrane layers. More desirably, in excess of 100 layers are used and constructions with up to 10,000 layers are contemplated.

5 The membrane assembly may comprise a stack of flat membranes laid face to face, or a membrane sheet wound around a porous core to form a plurality of layers.

In the first case, preferably the barrier is formed by side wall means of the housing, and the means for
10 substantially preventing flow between the membrane edges and the side wall means comprise first resilient sealing means between a first end wall of the housing and the periphery of the first membrane of the stack, second resilient sealing means between a second end wall of the
15 housing and the periphery of the last membrane of the stack, and a plurality of resilient sealing washers interposed between the periphery of two adjacent membranes at intervals through the stack, the sealing means, and sealing washers each having a circumferential surface
20 making contact with the side wall means. Sealing members will usually be present in the stack at intervals of from five to ten membranes, although intervals outside this range can be used.

Preferably the inlet means includes flow distribution
25 means effective to distribute incoming liquid over a substantial area of the housing before the liquid makes contact with the first surface of the membrane assembly.

The devices disclosed herein may be used with any microporous membrane material capable of providing sites
30 within its internal structure for attachment of active ligands or enzymes.

Microporous membranes have a pore size between 0.05 and 10 microns, and those with pore size between 0.1 to 10 microns are particularly useful in the device of the
35 invention since they offer both high internal surface area

and high flowrate at very modest pressure.

The membrane material used in devices for liquid chromatography should not show non-specific binding, that is indiscriminate binding of substances and should allow attachment by covalent bonding of ligands onto its structure. As far as can be determined, of all the presently commercially available microporous membranes, only membranes of regenerated cellulose satisfy both criteria simultaneously. The term "regenerated cellulose membranes" refers to membranes cast from cellulose esters such as cellulose acetate or cellulose nitrate which after the phase inversion process are converted to cellulose by hydrolysis of the nitrate or acetate groups. It should be understood that only the exposed structure of the membrane need to fulfil the criteria. For example it should be possible to coat a non-cellulose membrane with a material similar to cellulose such as dextran or poly hydroxyalkyl alkylacrylate. In effect one creates a microporous membrane composite suitable for liquid chromatography from two materials which by themselves cannot form such membrane.

In order to provide a microporous membrane suitable for covalent bonding of ligands it is desirable that the exposed surface of the membrane matrix has hydroxyl groups (OH) in abundance. The ligands may be bonded directly or indirectly via a spacer or coupling molecule by reacting with the hydroxyl groups and forming covalent bonds with the matrix. Ligands or spacer molecules which may be bonded to the matrix in the described manner will generally contain at least one group selected from halogen, epoxide, vinyl sulphone, CDI (carbonyl-di-imidazole) and CNBr.

In enzyme immobilisation non-specific binding is not an important consideration. Indeed, the non-specific binding process can be used advantageously where the membrane surface chemistry does not allow direct attachment

of the enzyme by covalent bonding. A binder material can then be adsorbed into the membrane, forming a coat which permits covalent bonding of the enzyme to the coat. Since neither non-specific binding nor direct attachment to the membrane by covalent bonding are essential, any microporous membrane may be employed. US patent number 4,572,897 to Amotz et al, shows a preparation method for immobilised enzyme with the use of a discontinuous phase particulate inert filler material and a continuous phase hydrophilic binder material. Any known binder material may be used in the present invention. The coat of binder may be applied before or at the same time as the enzyme. In all cases the binder coat must be stabilised, that is prevented from leaching by a cross-linking reaction. The enzyme in turn is immobilised to the coating by the same cross-linking reaction. Suitable cross-linking agents must contain at least two functional groups, selected from for example halogen, epoxide, vinyl sulphone, water soluble carbodiimide and aldehyde.

In order that the invention may be better understood, specific embodiments of devices for liquid chromatography and for immobilised enzyme reaction in accordance therewith will now be described in more detail by way of example only, with reference to the accompanying drawings in which:-

Fig. 1 shows diagrammatically a first embodiment of a device according to the present invention;

Fig. 2 shows diagrammatically a second embodiment of a device according to the present invention;

Fig. 3 shows diagrammatically a third embodiment of a device according to the present invention;

Fig. 4 is a further view of part of Fig. 3;

Fig. 5 shows diagrammatically a fourth embodiment of a device according to the present invention; and

Fig. 6 is a further view of part of Fig. 5.

Fig. 1 shows a device embodying the invention and comprising a circular-section housing 1 having inlet 2 and outlet 3. Located within the housing 1 are a plurality of membrane discs 4 stacking one on top of another. The 5 membrane discs are separated into groups by means of washers 6 and the whole assembly is compressed between two compression rings 5. The compression ring 5 on top also seals the top membrane against the ceiling of the housing 1 while the bottom compression ring 5 seals the bottom 10 membrane against the floor of the housing. The outer circumference of each compression ring and each washer lies in contact with the inner surface of the cylindrical side wall of the housing. It has been found that this arrangement of compression rings and one or more washers to 15 separate the membrane discs into groups as shown in the drawing provides a particularly efficient seal so that all the liquid flow passes through the membrane discs rather than between the wall of the housing and the outside of the discs.

20 The device shown illustrates three groups of membrane discs, adjacent groups being separated by a washer. While the number of discs in a group may vary there will generally be 5 to 10 discs in each group. The number of groups may obviously be more than three, and devices 25 incorporating up to 2,000 discs have been made, while devices incorporating up to 10,000 discs are contemplated. Obviously, larger housings will be required to accommodate greater numbers of discs.

In use, feed liquid supplied to the inlet 2 flows 30 downwardly through the stack of discs, passing through the discs in series, before exiting through outlet 3. Radial flow is prevented by the compression around the perimeter of the discs caused by the compression rings 5 and the washers 6. As the feed flows through the membrane matrix 35 the molecular component of interest is selectively

sequestered by the ligand attached to the membranes. In order to recover said component of interest a buffer solution is then flowed through the device whereupon said component is released into the buffer solution.

5 Where the attached ligand is an enzyme as in the case of an immobilised enzyme reaction, chemical conversion takes place as the substrate molecule comes in contact with the enzyme. The product or products of the conversion is released back into the feed stream and removed through the 10 outlet 3.

Fig. 2 shows a variation of the device shown by Fig. 1. This embodiment comprises a housing 6 having inlet 7 and outlet 8. Located within the housing 6 are a plurality of membrane discs 9 stacking one on top of another. A 15 sealant 10 provides an effective seal between the membrane discs themselves and between the edges of the discs and the housing wall 6. Additionally, porous substrates 9A may be employed at the inlet 7 and outlet 8 in order to improve the flow distribution. Again, any required number of discs 20 can be used.

In use, the second embodiment functions in exactly the same manner as the first embodiment already described.

The third embodiment of the present invention is shown by Fig. 3 and comprises a housing 11 having inlet 12 and 25 outlet 13. Located within the housing 11 is a membrane 15 which is wound onto a porous core 14 as further illustrated by Fig. 4 to build up any required number of layers. A barrier 16 of sealant composition seals off the lower edge of the membrane and the lower end of the porous core 14. 30 Another barrier 16A of sealant composition seals off the upper edge of the membrane but allows fluid communication between the porous core 14 and the outlet 13.

In use, the liquid feed supplied to the inlet 12 flows radially through the layers of membrane, wrap and exits 35 through the porous core 14 then the outlet 13 as indicated

by the arrows. The action of the ligand or the immobilised enzyme on the microporous membrane is as described for the first embodiment.

Fig. 5 shows a more sophisticated version of the device of Fig. 1. This embodiment comprises a housing which consists of two end plates 26 and a ring section 27, secured by a securing means 30. Two 'O' rings 31 provide a sealing means between the three housing members. Inlet means 28 and outlet means 29 are also provided. Located within the housing are a plurality of membrane discs 32 stacking one on top of another. Sealing around the circumference of the membrane discs 32, and around top and bottom porous substrates 34, is provided by a plurality of gaskets 33 which are interspersed from the top porous substrate 34 and throughout the membrane stack to the bottom porous substrate 34. Located directly underneath the inlet 28 is an anti-jetting disc 35. Similarly, there is an anti-jetting disc 35 located at the outlet 29. The purpose of the anti-jetting discs is to prevent fluid impinging at a high velocity onto the membranes and to ensure an orderly fluid exit from the device. It should be understood that the anti-jetting discs may alternatively be an integral part of the end plates 26, when manufacturing could be simplified. Fig. 9 shows a view of the endplates 26 taken from line XX. Each endplate 26 provides a network of flow channels 36 and 37 which produces a uniform distribution of the inlet fluid across the cross-sectional area of the device. The same network of channels when used in conjunction with the outlet provides a fluid collection system which will minimise any mixing of the fluid.

It has been found that in order to obtain a good flow distribution system for chromatographic columns the following conditions must be met simultaneously:

- i) the total void volume in the channels must not exceed 1% of the column volume; preferably not

exceeding 0.5%;

ii) the flow regime in all channels should preferably be constant with a Reynolds number not exceeding 1500 under normal operating conditions. Preferably the

5 Reynolds number should be between 5-500 where the Reynolds number is defined as the hydraulic diameter of the channel times the linear velocity divided by the fluid kinematic viscosity in any consistent units;

iii) the direct distance between any two adjacent

10 channels, that is to say, the sum of the shortest paths from any point to the two nearest channels should not exceed one tenth of the column diameter; preferably less than one fifteenth of that diameter.

The system of channels shown in Fig. 9 is one of a

15 number of dendritic systems which meet the above conditions. A dendritic system of channels may comprise at least 3 primary channels 35 equally spaced and radiating from the inlet point or the outlet point of the device with secondary channels 36 emanating at an angle less than

20 90° from said primary channels. Preferably the angle between the primary and secondary channels should be half the angle between any two adjacent primary channels. Where the diameter of the distributor exceeds 15 cm it is desirable to employ a system of tertiary channels in order

25 to improve the distribution.. Tertiary channels are channels of smaller dimensions emanating at an angle less than 90° from the secondary channels and shall not cross any channel.

Some examples of the use of the devices described will 30 now be given. In the examples the term "membrane" refers to a regenerated cellulose membrane having a pore size of 0.45 microns or 1.2 microns unless otherwise indicated.

Example 1

A device as shown in Fig. 2 was constructed using 2,000 membrane discs prepared by incubating a regenerated cellulose membrane in a solution containing 1% w/v Cibacron blue F3G reactive dye in water pH10 with 5% NaCl at 20° for 12 hours. The membrane contained 15 micromole dye per cc membrane. The incubated membrane was suitable for liquid chromatography. The discs have a diameter of 25 mm. The housing has an internal diameter of 35 mm. Two discs of sintered PTFE each having a pore size of 40 microns and a thickness of 1 mm and a diameter of 25 mm were used as the inlet and outlet distributors. A silicone base sealant was used as a sealing means. A 100 ml solution of 1 mg/ml human serum albumin (HSA) in 0.1M phosphate buffer was applied to the device with a peristaltic pump at a flow rate of 5 ml/minute. The amount of protein bound was determined to be about 70 mg HSA. The bound protein was recovered by flowing a buffer containing 0.5M KSCN through the device. The device was found to have a resolution of at least 1,500 theoretical plates as determined by a method commonly used for packed columns.

Example 2

25

A device as shown in Fig. 3 was constructed with a membrane which had been prepared according to Example 1. The membrane has a width of 10 cm and was wound on a hollow and porous core with an outside diameter of 1 cm. The wound membrane has a total of 40 turns. A polyurethane thermoset resin was used as a sealing means. The membrane and the core were housed in a tube which had an internal diameter of 2 cm. The device was loaded with HSA as described in Example 1 and found to bind a total of 20 mg HSA.

35

Example 3

A device as shown in Fig. 1 was constructed using 10 membrane discs of 47 mm diameter. The compression rings 5 were rubber 'O' rings with 47 mm external diameter and 2 mm in thickness. The liquid chromatography membrane discs were prepared by incubating regenerated cellulose membranes in a solution containing 1M Chloro-diethylamino ethyl with 2M NaOH for 3 hours at 25°C. The membrane had a charge 10 capacity of 1.01 meq/g. The device was loaded with protein by flowing 1 ml of rabbit serum which had been diluted 10 fold by 0.05M phosphate buffer pH6.5 through the device. It was found that 150 mg of the albumin bound to the 15 membrane. The protein was recovered by passing the same buffer with NaCl added through the device at an increasing concentration of NaCl. All the bound protein was eluted at a concentration of 0.2M NaCl.

Example 4

20

Example 3 was repeated with a liquid chromatography membrane prepared by activating regenerated cellulose membrane with a solution containing 1% 1,4 butanediol diglycidyl ether in water in the presence of 0.1M NaOH, and 25 incubating the membrane for 20 hours at 20°C with a conjugate prepared by reacting Cibacron blue F3G with diaminohexane. Human plasma was used instead of rabbit serum. It was found that 5 mg HSA bound to the membrane and the protein eluted at 1M NaCl.

30

Example 5

A device as shown in Fig. 1 was constructed as described in example 3, but with an immobilised enzyme 35 membrane. The membrane was activated with a solution

containing 1 mg/ml Trypsin in 0.1M phosphate buffer pH7 for 3 hours at 25°C. The bound enzyme had an activity that was 2% of the free state activity. A feed containing 1 mM Na-benzoyl-L-arginine ethyl ester in tris/HCl buffer pH8 was 5 pumped through the device at 1 ml/min. The substrate was converted to Na-benzoyl-L-arginine and ethanol.

The effectiveness of devices according to the invention will be appreciated from the foregoing examples.

CLAIMS:

1. A device for the separation of molecular components from liquids containing the same, comprising a housing, a multi-layer microporous membrane assembly within the housing with edges of each membrane within the assembly lying adjacent to a barrier, means for substantially preventing flow between the membrane edges and the barrier, inlet means for directing incoming liquid on to a first surface of the membrane assembly, and outlet means for gathering and directing outgoing liquid from a second surface of the membrane assembly, the membrane material of the assembly having bound thereto a ligand or an immobilised enzyme.
2. A device according to claim 1 in which the membrane assembly comprises at least 50 membrane layers.
3. A device according to claim 1 or claim 2 in which the membrane assembly comprises a stack of flat membranes laid face to face.
4. A device according to claim 3 in which the barrier is formed by side wall means of the housing, and the means for substantially preventing flow between the membrane edges and the side wall means comprise first resilient sealing means between a first end wall of the housing and the periphery of the first membrane of the stack, second resilient sealing means between a second end wall of the housing and the periphery of the last membrane of the stack, and a plurality of resilient sealing washers interposed between the periphery of two adjacent membranes at intervals through the stack, the sealing means and sealing washers each having a circumferential surface making contact with the side wall means.
5. A device according to claim 4 in which sealing washers are present in the stack at intervals of from 5 to 10 membranes.
- 35 6. A device according to claim 4 in which the side

wall means is a circular cylindrical wall, the membranes are circular discs and the sealing means and washers are each annular.

7. A device according to claim 3 in which the edges 5 of the membranes lie adjacent to side wall means of the housing, and the means for substantially preventing flow between the membrane edges and the side wall means comprises a sealant composition bonded to the side wall means and to the peripheral regions of the membranes 10 forming the stack.

8. A device according to claim 1 or claim 2 in which the membrane assembly comprises a membrane sheet wound around a porous core to form a plurality of layers.

9. A device according to claim 8 in which the wound 15 edges of the membrane sheet abut against a barrier formed by sealant composition bonded to the edge regions of the membrane sheet, the composition also forming the means for substantially preventing flow between the membrane edges and the barrier.

20 10. A device according to any one of the preceding claims in which the inlet means includes flow distribution means effective to distribute incoming liquid over a substantial area of the housing before the liquid makes contact with the first surface of the membrane assembly.

25 11. A device according to claim 10 in which the flow distribution means comprises a porous disc overlying the first surface of the membrane assembly, the disc having a solid, non-porous section immediately aligned with an inlet opening, and a distributor arrangement for distributing 30 incoming liquid over the surface of the porous disc.

12. A device according to claim 11 in which the inlet opening is formed in a cap forming an end wall of the housing, an inner surface of the cap lies in contact with the porous disc, and the distributor arrangement comprises 35 a series of channels formed in the inner surface of the

cap.

13. A device according to claim 12 in which the total void volume in the channels does not exceed 1% of the volume of the membrane assembly.

5 14. A device according to claim 12 or claim 13 in which the flow regime throughout the channel system is substantially constant with a Reynolds number not exceeding 1500 under normal operating conditions.

10 15. A device according to any one of claims 12 to 14 in which the cap is circular, the inlet is at the centre of the cap, and the channels form a dendritic arrangement radiating outwardly from the centre of the cap.

15 16. A device according to claim 15 in which the sum of the shortest paths from any point on the inner surface of the cap to the two nearest channels does not exceed one tenth the diameter of the membrane assembly.

20 17. A device for the separation of molecular components from liquids containing the same, substantially as herein described with reference to Fig. 1, Fig. 2, Figs. 3 and 4, or Figs. 5 and 6 of the accompanying drawings.

⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

Offenlegungsschrift
⑯ DE 197 11 083 A 1

⑮ Int. Cl. 6:
B 01 D 15/08
B 01 D 63/00
C 07 K 14/435

⑯ Aktenzeichen: 197 11 083.5
⑯ Anmeldetag: 18. 3. 97
⑯ Offenlegungstag: 24. 9. 98

⑯ Anmelder:
Sartorius AG, 37075 Göttingen, DE

⑯ Erfinder:
Nußbaumer, Dietmar, Dr., 37079 Göttingen, DE;
Demmer, Wolfgang, Dr., 37077 Göttingen, DE; Hörl,
Hans-Heinrich, Dr., 37120 Bovenden, DE; Graus,
Andreas, 37176 Nörten-Hardenberg, DE; Pradel,
Günter, 37077 Göttingen, DE; To Vinh, Khuong,
31167 Bockenem, DE; Weiss, Abdul, Dr., 37075
Göttingen, DE

⑯ Entgegenhaltungen:
US 55 75 910
US 49 86 909
US 48 95 806

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑯ Vorrichtung für die adsorptive Stofftrennung mit Adsorptionsmembranen

⑯ Die Erfindung betrifft Vorrichtungen für adsorptive Stofftrennungen mittels Permeation von Flüssigkeiten durch poröse Adsorptionsmembranen und Verwendungen der Vorrichtungen.

Erfundungsgemäße Vorrichtungen bestehen aus einem aus einem Mantelrohr, Boden- und Deckelelement gebildeten zylindrischen Gehäuse, das mindestens ein wickelartig als Hohlzylinder ausgebildetes Adsorbermodul aus Adsorptionsmembranen umschließt, in welchem konzentrisch ein zylindrischer Kern angeordnet ist. Zwischen der Innenfläche des Hohlzylinders und dem zylindrischen Kern und zwischen der Außenfläche des Hohlzylinders und dem Mantelrohr ist ein innerer und ein äußerer Ringspalt ausgebildet. Vorzugsweise befinden sich für die Zufuhr der Flüssigkeiten radiale Kanäle im Kern, die mit dem inneren Ringspalt, und für die Abfuhr des Permeats radiale Kanäle im Bodenelement, die mit dem äußeren Ringspalt verbunden sind.

Durch Parallel- und Serienschaltungen sind Anwendungen der Vorrichtung für Scale-up und Scale-down Arbeiten im Labor, Technikum und in der Produktion möglich.

DE 197 11 083 A 1

DE 197 11 083 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft Vorrichtungen für adsorptive Stofftrennungen mittels Permeation von Flüssigkeiten durch poröse Adsorptionsmembranen und Verwendungen der Vorrichtungen zur Durchführung adsorptiver Stofftrennungen.

- 5 Die Vorrichtung ist anwendbar zur selektiven Abtrennung und Reinigung von Stoffen, wie beispielsweise von biospezifischen Molekülen, Proteinen, Enzymen, ionogenen Stoffen, Metallionen, insbesondere Schwermetallionen aus unterschiedlichen Medien. Die Erfindung gestaltet die Verwendung der Vorrichtung für Arbeiten im Labor, im Technikum und in der Produktion. Durch ihren Aufbau sind Arbeiten zur Maßstabsanpassung sowohl im Scale-up als auch im Scale-down möglich. Erfindungsgemäße Vorrichtungen sind anwendbar im Bereich der Biotechnologie, der Gentechnik, der
- 10 Pharmazie, der Chemie, der Getränke- und Lebensmittelindustrie sowie des Umweltschutzes.

Unter adsorptiver Stofftrennung wird eine spezifische Abtrennung oder Reinigung von Stoffen (Komponenten) aus einer flüssigen Phase (Medium) verstanden, die von einem festen Adsorbens spezifisch adsorbiert werden. Dazu wird ein zu filtrierendes Medium, daß die abzutrennenden oder zu reinigenden Stoffe enthält, auf das Adsorbens gegeben oder hindurchgepreßt und mittels einer oder mehrerer Elutionsflüssigkeiten (Eluenten), die unter Druck durch das Adsorbens gepreßt werden aufgetrennt. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Wechselwirkung der Bestandteile des Mediums mit dem Adsorbens und den Elutionsflüssigkeiten werden die einzelnen Komponenten vom Adsorbens unterschiedlich stark festgehalten und treten fraktioniert aus dem Adsorbens aus. Die im Medium enthaltenen zu trennenden Stoffe können entweder alleine oder gemeinsam am Adsorbens adsorbiert werden. Im letzteren Fall wird das Medium mit dem zu trennenden Stoffgemisch zum Beispiel solange durch das Adsorbermodul filtriert, bis der gewünschte Stoff am Auslaß des Moduls erscheint. Mit geeigneten Elutionsflüssigkeiten, die durch den Modul zum Beispiel hindurchfiltriert werden, kann er getrennt von anderen am Adsorbens festgehaltenen Stoffen eluiert werden (Stufenelution). Es kann aber auch ein unerwünschter Stoff (Kontaminant) aus dem Medium abgetrennt werden. Ein weiteres Einsatzgebiet von Adsorbenten ist die Chromatographie, bei der nur ein Teil der Adsorptionskapazität des Adsorbers zur Adsorption ausgenutzt wird und die Trennung der adsorbierten Komponenten darauf beruht, daß für die Elution unterschiedliche Volumina des Elutionsmittels erforderlich sind. Wenn auch auf die Chromatographie im folgenden nicht ausdrücklich Bezug genommen wird, liegt sie als Anwendung im Bereich der Erfindung.

Bei der adsorptiven Stofftrennung spielt also die Wechselwirkungen zwischen festen und flüssigen Phasen eine wichtige Rolle, wobei die feste Phase zum erreichen einer hohen Wirksamkeit eine hohe spezifische Oberfläche aufweisen muß und damit entweder eine geringe Partikelgröße oder eine hohe Porosität haben sollte. Da beim Einsatz extrem feiner Feststoffe in der Praxis Grenzen gesetzt sind, werden im allgemeinen als feste Phasen hochporöse Matrices verwendet. Die Verwendung poröser Matrices hat zur Folge, daß der Kinetik des Elementarvorgangs der Adsorption/Desorption, d. h. der Wechselwirkung zwischen der Komponente der flüssigen Phase mit der festen Phase, die Kinetik überlagert ist, mit der der Stofftransport in die poröse Matrix hinein und aus ihr heraus erfolgt. Da der Stofftransport bei bekannten Matrices überwiegend diffusiv geschieht (wie zum Beispiel bei den partikulären und porösen Matrices), tritt eine für die Effektivität des Verfahrens nachteilige Diffusionslimiterung auf, weil wegen der in flüssigen Phasen generell niedrigen Diffusionskoeffizienten die Kinetik des Gesamtprozesses durch die Kinetik des Stofftransports bestimmt wird. Durchgehende Porenstrukturen aufweisende pichtpartikuläre Matrices, wie poröse Membranen, bieten demgegenüber die Möglichkeit zum überwiegend konvektiven Stofftransport unter der Einwirkung einer Druckdifferenz und damit zu einer wirksamen Ausschaltung der unerwünschten Diffusionslimiterung.

- 40 Unter Adsorptionsmembranen sollen Membranen verstanden werden, die an ihrer inneren und äußeren Oberfläche funktionelle Gruppen, Liganden oder Reaktanden tragen, die zur Wechselwirkung mit mindestens einem Stoff einer mit ihr in Kontakt stehenden flüssigen Phase befähigt sind.

Die Bezeichnung Adsorptionsmembran ist als Oberbegriff für verschiedene Arten von Adsorptionsmembranen zu verstehen, wie Kationen-, Anionen-, Liganden-, Affinitäts- oder aktivierte Membranen, die ihrerseits wieder je nach den funktionellen Gruppen, Liganden oder Reaktanden in unterschiedliche Adsorptionsmembran-Typen eingeteilt werden. Poröse Adsorptionsmembranen sind Membranen deren mittlere Porendurchmesser im Mikrofiltrationsbereich liegen und zwischen ungefähr 0,1 µm bis ungefähr 15 µm betragen. Die Dicke der verwendeten porösen Adsorptionsmembranen beträgt zwischen ungefähr 100 µm und ungefähr 500 µm.

- 45 Aus der DE-OS 44 32 628 und den US-PS 5.575.910 und 4.895.806 sind Vorrichtungen und Verfahren zur Durchführung von adsorptiven Stofftrennungen mittels Permeation von Flüssigkeiten durch poröse Adsorptionsmembranen bekannt, bei denen die Adsorptionsmembranen in Druckfiltrationsgeräten axial oder radial angeströmt werden. Zur Erhöhung der Adsorptionskapazität werden Adsorptionsmodule aus einer Vielzahl flächiger Zuschnitte poröser Adsorptionsmembranen in Stapelform verwendet. Die vorgeschlagenen Lösungen haben den Nachteil, daß bei der Herstellung der flächigen Zuschnitte ein relativ hoher Verschnitt an wertvollen Adsorptionsmembranen eintritt, die bekanntlich hochveredelte und kostenintensive Produkte darstellen. Außerdem ist die Erhöhung der Anzahl der Zuschnitte an porösen Adsorptionsmembranen, die als Stapel vom zu filtrierenden Medium durchströmt werden, mit einer Verringerung der Durchflußleistung und einer relativ raschen Verblockung der oberen Lagen der Zuschnitte der Adsorptionsmembranen verbunden.

Aus den US-PS 4.895.806 und 4.986.909 ist bekannt, das Adsorptionsmaterial in Form eines Wickels einzusetzen, wodurch der Verschnitt an wertvollen Adsorptionsmembranen verringert werden kann. Gemäß der US-PS 4.895.806 wird beispielsweise eine Bahn einer Adsorptionsmembran auf einem porösen Rohr aufgewickelt und unter Anlegung einer Druckdifferenz von außen nach innen Medium durchströmt. Ein Nachteil besteht darin, daß die Permeationswirksame Filterfläche bei einem Wickel von außen nach innen abnimmt. Wird also der Durchmesser des porösen Rohres klein gewählt, ist auch die Durchflußleistung der Vorrichtung entsprechend klein.

- 50 60 65 Wird er hingegen groß gewählt, ist auch das dadurch bewirkte Totvolumen groß. Die Lösung hat darüber hinaus den Nachteil, daß die Durchflußleistung rasch abnimmt und die Standzeit aufgrund von Membranfouling und Membrandefekten relativ gering ist.

Das gemäß der US-PS 4.986.909 verwendete Wickel wird ebenfalls von außen nach innen durchströmt. Allerdings be-

DE 197 11 083 A 1

steht sein Bahnmaterial nicht aus Adsorptionsmembranen, sondern aus einem aus F_2 ausgebauten Flächengebilde. Das ist von Nachteil, weil derartige Materialien eine ungünstige Bindungskinetik aufweisen und darüber hinaus schwer kontrollierbare Schrumpf- und Quelleigenschaften haben. Um die letzteren unter Kontrolle zu bringen, wurde vorschlagen, zwischen den Einzellagen des Wickels aus dem faserigen Flächengebilde flexible Ausgleichsschichten einzubringen unter Inkaufnahme des Nachteils, daß derartige Maßnahmen zu einer Erhöhung des Totvolumens und einer Verminderung des für den eigentlichen Stofftrennprozeß verfügbaren Apparatevolumens führen.

Den bekannten Vorrichtungen, die einem aus einem Bahnmaterial bestehenden Wickel zur adsorptiven Stofftrennung verwenden, haftet darüber hinaus der Nachteil an, daß sie eine starre Konfiguration besitzen, die keine flexible Anpassung an die zu lösenden Trennaufgaben zulassen.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine mit einem Adsorbermodul ausgestattete Vorrichtung zur Durchführung von adsorptiven Stofftrennungen mittels Permeation von Flüssigkeiten durch poröse Adsorptionsmembranen zu schaffen, die so aufgebaut ist, daß sie sich durch ein geringes Totvolumen, ein optimales Apparatevolumen bei möglichst großer Bindungskapazität, eine gute Durchflußleistung und lange Standzeit sowie eine hohe Flexibilität zur Anpassung an die zu lösenden Trennaufgaben auszeichnet sowie Verwendungen der Vorrichtungen zur Durchführung von adsorptiven Stofftrennungen vorzuschlagen.

Die Aufgabe wird zunächst gelöst durch eine Vorrichtung aus einem Mantelrohr, das mit einem Boden- und einem Deckelelement zu einem zylindrischen Gehäuse mit Flüssigkeitsein- und -ausläßen verbunden ist, welches mindestens ein hohlzylindrisch ausgebildetes Adsorbermodul mit mindestens einem Wickel aus mindestens einer Windung einer Adsorptionsmembran und mit einem darin konzentrisch angeordneten zylindrischen Kern aufnimmt. Das mindestens eine Adsorbermodul ist zwischen dem Boden- und dem Deckelelement unter Ausbildung mindestens eines Flüssigkeitseinlaß- und mindestens eines Flüssigkeitsauslaßraumes derart eingeschlossen, daß die Flüssigkeiten bei der Permeation vom Flüssigkeitseinlaß zum Flüssigkeitsauslaß bestimmungsgemäß die porösen Adsorptionsmembranen des Adsorbermoduls passieren. Das hohlzylindrisch ausgebildete Adsorbermodul ist so dimensioniert, daß zwischen seiner Innenfläche und dem zylindrischen Kern und zwischen seiner Außenfläche und dem Mantelrohr ein innerer und ein äußerer Ringspalt ausgebildet ist. Vorzugsweise sind dabei der Anschluß für die Flüssigkeitszufluhr durch radiale Kanäle im Kern mit dem inneren Ringspalt und der Anschluß für die Flüssigkeitsabfuhr durch radiale Kanäle im Bodenelement mit dem äußeren Ringspalt verbunden.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß durch die erfindungsgemäße Konstruktion, die eine Durchströmung des Adsorbermoduls von innen nach außen sichert eine hohe Durchflußleistung und Standzeit zur Folge hat, ein Membranfouling stark abgeschwächt und die Adsorptionsmembranen vor mechanischen Defekten während des Permeationsbetriebs bewahrt bleiben.

Offenbar dienen die inneren Windungen eines von außen angeströmten Wickels, wie auch die unteren Lagen eines Adsorptionsmembranstapels als Filterunterstützung für die äußeren Windungen beziehungsweise für die oberen Lagen eines Stapels, wodurch die inneren Windungen beziehungsweise die unteren Lagen komprimiert werden. Die Adsorptionsmembranen erleiden infolge ihres hohen Porenvolumens unter Kompression eine Verminderung ihrer Dicke, die von einer Verminderung ihrer Durchflußleistung begleitet ist. Im Falle von außen druckbeaufschlagter Wickel hat die Dickenverminderung jedoch noch eine andere, viel gravierendere Folge als die Durchflußverminderung. Dadurch, daß die inneren Windungen durch die Druckbeanspruchung komprimiert werden, nimmt der Durchmesser des Wickels ab und somit auch der Durchmesser der Einzelwindungen, und zwar am stärksten, je weiter außen sie sich befinden. Da aber die pro Windung aufgewickelte Bahnlänge gleich bleibt, wird die geometrische Form der Einzelwindungen, die ursprünglich näherungsgemäß einen Kreiszylinder darstellt, verzerrt und irregulär. Das ruft Wellen- und Faltenbildungen hervor, was zu ungleichmäßigen Durchströmungsbedingungen und damit zu ungleichmäßiger Beladung mit der Folge vorzeitigen lokalen Durchbruchs der Zielsubstanz führt. Die praktische Folge davon ist, daß die dynamische Bindungskapazität der Adsorptionsmembran sehr viel niedriger ist, als von der eingesetzten Adsorberfläche zu erwarten wäre. Dieser Effekt wird noch dadurch verstärkt, daß die Adsorptionsmembran an den Falten derart stark mechanisch beansprucht wird, daß es zu Membranbrüchen kommt.

Die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Vorrichtungen von mit innen nach außen durchströmten hohlzylindrisch ausgebildeten Adsorbermodulen gegenüber Adsorptionsmembranwickeln, die von außen nach innen durchströmt werden, kommt vor allem nach längerem Betrieb voll zur Geltung. Naturngemäß sind die zuerst durchströmten Lagen der Adsorptionsmembranen in besonderem Maße den Verblockungen durch partikuläre Kontaminanten des zu filtrierenden Mediums als auch durch Fouling-Effekte ausgesetzt. Sobald also bei herkömmlichen Vorrichtungen die äußerste Windung verblockt ist, wird der gesamte Arbeitsdruck nicht nur zur Kompression der innersten, sondern praktisch aller Windungen wirksam.

Durch die Durchströmung von innen nach außen wird eine Vermeidung der beschriebenen, nachteiligen Kompressionseffekte erreicht. Wenn, im Extremfall, die innerste Windung verblockt ist, ist sie einer Zugbeanspruchung ausgesetzt, mit der Folge daß das Bahnmaterial, gedehnt und nicht gestaucht wird, was Faltenbildung ausschließt. Das Verhalten eines Adsorptionsmembranwickels bei Druckbeanspruchung von außen bzw. von innen ist dem eines Schlauches vergleichbar, der im ersten Fall kollabiert, während er im anderen Fall keine nennenswerten Dimensionsänderungen erleidet.

Die Anwendung eines Ringspaltes anstelle eines porösen Rohres auf der Innenseite des hohlzylindrisch ausgebildeten Adsorbermoduls und eines Ringspaltes auf der Außenseite bewirkt, daß das Totvolumen beliebig klein gehalten werden kann. In einer bevorzugten Ausführungsform werden die Ringspalten durch Abstandshalter durchgehend offen gehalten, die gleichzeitig Stützfunktionen für das Adsorbermodul haben. Als Abstandshalter sind alle für den Fachmann üblichen Materialien zum Bau von Permeationsmodulen einsetzbar. In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung sind die Abstandshalter durch Nuten ausgebildet, die sich auf der Oberfläche des zylindrischen Kerns und auf der inneren Umfangsfläche des Mantelrohres befinden. Die Nuten können verschiedene Form und einen unterschiedlichen Verlauf haben. Sie können beispielsweise helixartig umlaufend ausgebildet sein.

Überraschenderweise wurde ein Zusammenhang zwischen der Dimensionierung der Ringspalten der erfindungsgemäß-

DE 197 11 083 A 1

Bei Vorrichtung und der Durchflußleistung der Adsorptionsmembranen gefundener oder eine solche Dimensionierung von Ringspalten gestattet, bei denen eine optimale Ausnutzung der Adsorptionskapazität des Adsorbers gewährleistet ist.

Die Strömungsquerschnitte der Ringspalte sind entscheidend für den hydraulischen Druckabfall sowohl des zugeführten Mediums als auch des abgeführten Permeats. Dieser Druckabfall soll möglichst klein sein, und zwar nicht nur deshalb, weil Druckverluste in den Ringspalten zu Lasten des bei einem bestimmten Betriebsdruck mit der Vorrichtung erreichbaren Durchflußleistung gehen, sondern weil sie zu lokal unterschiedlichen Druckdifferenzen über die Länge der Vorrichtung führen. Lokal unterschiedliche Druckdifferenzen bewirken auch lokal unterschiedliche Durchflußleistungen, mit der Folge, daß die Bindungskapazität der Adsorptionsmembrane lokal zu unterschiedlichen Zeitpunkten erschöpft wird. Da die insgesamt nutzbare Bindungskapazität eines Adsorbers dann erschöpft ist, sobald an einer Stelle der erste Durchbruch der Zielsubstanz auftritt, hat ein hoher Druckabfall im inneren und/oder äußeren Ringspalt eine Verminderung der nutzbaren Bindungskapazität zur Folge.

Wenn die nachteiligen Folgen eines großen Druckabfalls in den Ringspalten konstruktiv durch besonders große Spaltbreiten vermieden werden, wobei unter Spaltbreite eines Ringkanals die Differenz zwischen seinem äußeren und inneren Radius zu verstehen ist, besteht die Gefahr der Überdimensionierung. Überdimensionierte Spaltbreiten bedingen nicht nur ein unnötig großes Totvolumen, sondern auch ein unnötig großes Apparatevolumen. Ein hohes Totvolumen einer Adsorberanlage beeinträchtigt deren technische Leistungsfähigkeit. Ein großes Apparatevolumen hat u. a. hohe Herstellkosten zur Folge.

Der optimale Ringspalt ist so dimensioniert, daß sowohl die durch Unter- als auch durch Überdimensionierung bewirkten nachteiligen Erscheinungen vermieden werden. Die optimale Spaltbreite ist abhängig von der spezifischen Durchflußleistung der Adsorptionsmembran, der Dicke der Adsorptionsmembran, dem Verhältnis von innern zu äußerem Durchmesser des aus der Adsorbermembran gebildeten Hohlzylinders und der Länge des Adsorbermoduls.

Die Abhängigkeit der optimalen Spaltbreite von der Länge des Adsorbermoduls erschwert ihre empirische Ermittlung insofern, als sie die direkte Übertragung von an kleinen Versuchsmustern erhaltenen Ergebnissen auf große Einheiten ausschließt. Das bedeutet in der Praxis, daß für die empirische Optimierung der Spaltbreiten Versuchsmodelle in Originalgröße unter Verwendung der vorgesehenen Adsorptionsmembran erstellt und unter Variierung der Spaltbreiten das Durchfluß- und Durchbruchsverhalten mit einem relevanten Testsystem untersucht werden müßte.

Nach der Erfahrung wird es ermöglicht, die optimalen Spaltbreiten wesentlich ökonomischer und dennoch mit hinreichender Genauigkeit auf der Basis eines Ähnlichkeitsgesetzes zu ermitteln. Dieses Ähnlichkeitsgesetz beruht auf einer dimensionslosen Größe, des Dimensionslosen Widerstandsparameters A , die es erlaubt, mathematische Zusammenhänge zwischen den geometrischen und hydraulischen Gegebenheiten der erfundengemäßigen Vorrichtung mit ihren qualitätsbestimmenden Eigenschaften herzustellen und die im Falle eines radial durchströmten Membranwickels wie folgt definiert ist:

$$A = L \cdot \frac{8 \cdot D \cdot d \cdot cP}{\left[(R_2 + k)^2 - R_2^2 \right] \cdot \left[(R_2 + k)^2 + R_2^2 - \frac{(R_2 + k)^2 - R_2^2}{\ln \left(\frac{R_2 + k}{R_2} \right)} \cdot \ln \left(\frac{R_2}{R_1} \right) \right]}$$

Es bedeuten:

R_1 = Innenradius des Adsorber-Hohlzylinders [cm]

R_2 = Außenradius des Adsorber-Hohlzylinders [cm]

k = Breite des äußeren Ringspalts [cm]

L = Länge des Adsorber-Hohlzylinders [cm]

D = Spezifische Durchflußleistung der Einzeladsorbermembran bei 1 cP [cm/min bar]

d = Dicke der Einzeladsorbermembran [cm].

Wenn mehrere Adsorbermodule in einem Mantelrohr parallelgeschaltet sind ist für L die Gesamtlänge der Module einzusetzen.

Die Definition von A leitet sich unter vereinfachenden Annahmen aus den Strömungsverhältnissen in einer erfundengemäßigen Vorrichtung ab (Gültigkeit des Hagen-Poiseuille'schen Gesetzes im Ringspalt, linearer Zusammenhang zwischen Druckdifferenz und Durchfluß durch die Membranen, Vernachlässigung des Staudrucks).

Unter Vernachlässigung der unterschiedlichen Strömungswiderstände im inneren und äußeren Ringspalt lassen sich näherungsweise der lokale statische Druck in den Ringspalten und daraus die lokale, statische Druckdifferenz ermitteln. Für den Betrieb eines Adsorbers sind wesentlich:

die mittlere Druckdifferenz ΔP_m , die erreichbare Filtrationsleistung bestimmt

die maximale Druckdifferenz, die den Beginn des Durchbruchs der Zielsubstanz und

damit die verlustfreie Kapazitätsausnutzung K_n des Adsorbers bestimmt.

Es gelten folgende Beziehungen, wobei P_o die Druckdifferenz zwischen Eingang und Ausgang des Adsorbers bezeichnet und K die Bindungskapazität des Adsorbers ohne Strömungswiderstände in den Ringspalten.

$$\Delta P_m = P_0 \cdot \frac{\sinh(A)}{A \cdot (\cosh(A) + A \cdot \sinh(A))}$$

5

$$K_n = K \cdot \frac{\tanh(A)}{A}$$

Die Berechnungen werden an folgenden Beispielen verdeutlicht, denen praktische Zahlenwerte der beispielhaft genannten erfundungsgemäßen Ausführungsformen zugrunde liegen (das Beispiel mit nur einer Windung illustriert den nachteiligen Einfluß zu eng dimensionierter Kanäle):

$L = 100 \text{ cm}$ $R_1 = 48 \text{ mm}$ $k = 2 \text{ mm}$ $D = 150 \text{ cm}^3/\text{cm}^2 \text{ min bar}$ $d = 300 \mu\text{m}$

10

15

Windungszahl	$R_1 [\text{mm}]$	A	$\Delta P_m/P_0$	K_n/K
1	47,7	0,425	0,806	0,944
14	43,8	0,112	0,984	0,996
29	39,2	0,058	0,996	0,999
67	27,9	0,024	0,999	1

20

Vorzugsweise werden die Spaltbreiten der Ringspalte so gewählt, daß der äußere und der innere Ringspalt das gleiche Volumen aufweisen. Daher weist der äußere eine geringere Spaltbreite und somit einen höheren Strömungswiderstand auf als der innere und wird für die Beurteilung des Druckabfalls herangezogen.

25

Obwohl nach der Erfahrung auch Vorrichtungen herstellbar sind, bei denen die Adsorptionsmembran mit dem Gehäuse fest verbunden ist (Disposables), liegt der Schwerpunkt auf dem Gebiet technischer Einheiten für den Prozeßmaßstab. Nach der erfundungsgemäßen Lösung ist die Neubestückung einer Vorrichtung oder von Anlagen mit derartigen Vorrichtungen mit Adsorptionsmembranen mit dem geringstmöglichen Materialeinsatz verbunden. Erfundungsgemäß wird dies dadurch erreicht, daß die Vorrichtung lediglich aus den fünf Grundbauteilen Mantelrohr, Bodenelement, Deckelelement, Adsorbermodul und Kern aufgebaut. Dazu kommen lediglich Hilfsbauteile, die im einzelnen weiter unten beschrieben sind.

30

Ein wesentlicher Aspekt der Erfahrung besteht deshalb darin, daß für unterschiedliche Adsorbermodule, also solche mit unterschiedlichen Windungszahlen im Adsorptionsmembranwickel, im Prozeßmaßstab dieselbe hard ware, also identische Bauteile eingesetzt werden können. Mit anderen Worten: Adsorbermodule mit unterschiedlichen Windungszahlen haben zwar unterschiedliche Kerndurchmesser, sie können jedoch in denselben Gehäusen eingesetzt werden. Das wird erfundungsgemäß dadurch erreicht, daß die Dimensionen des Verbindungsstückes zwischen dem Deckelelement und dem Kern unabhängig von der Windungszahl für alle Module gleich ist.

35

Die zielgerichtete Einführung einer neuen Technologie setzt voraus, daß gleichermaßen Probleme des Scale-up als auch des Scale-down beherrscht werden. Dementsprechend bietet die vorliegende Erfahrung zwei grundsätzliche Ausführungsformen, nämlich Ausführungsform I, die sich besonders für das Scale-up, und Ausführungsform II, die sich insbesondere für das Scale-down eignet. Wesentlich ist dabei, daß sich die mit der Ausführungsform II erhaltenen Versuchsergebnisse direkt zur Maßstabsvergrößerung auf die Ausführungsform I übertragen lassen. Dabei wird in beiden Fällen von einem sogenannten Einheitsmodul ausgegangen, dessen Länge zweckmäßigsterweise der Herstellbreite der Adsorptionsmembran entspricht. Das Scale-up-Prinzip ist dabei die Parallelschaltung von Einheitsmodulen, das Scale-down-Prinzip die Verkürzung von Einheitsmodulen.

40

Zwar wäre es technisch möglich, beim Scale-down dieselbe Konstruktion einzusetzen, wie beim Scale-up. Dagegen sprechen aber unterschiedliche Anforderungen an die zu verwendenden Werkstoffe. Während bei einer technischen Anlage ein robuster Konstruktionswerkstoff wie beispielsweise Edelstahl zu bevorzugen ist, ist es für Versuchsvorrichtungen vielfach wünschenswert, auch durchsichtige Materialien wie Glas oder Plexiglas einzusetzen zu können. Auch dann, wenn weder Zielsubstanz noch zu bindendende Kontaminanten eine Eigenfärbung aufweisen, kann die visuelle Beurteilung des chromatographischen Ablaufs entscheidende Rückschlüsse ermöglichen. Zu nennen sind hierin erster Linie die Schlieren, die durch unterschiedliche Brechungsindizes hervorgerufen werden. Lokal unterschiedliche Brechungsindizes wiederum basieren auf unterschiedlichen Konzentrationen von gelösten Substanzen, seien es die Zielsubstanz, ein Kontaminant oder ein Puffer- bzw. Elutionsmitteladditiv.

45

Demgegenüber unterscheiden sich die Ausführungsformen I und II in erster Linie dadurch, daß bei der Ausführungsform I die mechanische Verbindung zwischen dem Boden- und dem Deckelelement und die Aufnahme der axialen Dichtungskräfte durch das Mantelrohr erfolgt, während bei der Ausführungsform II die mechanischen Aufgaben vom Kern übernommen werden und die Aufgabe des Mantelrohrs auf die Sammlung des Permeats reduziert ist. Infolgedessen können bei Ausführungsform II für das Mantelrohr auch die erwähnten transparenten Werkstoffe eingesetzt werden, während bei Ausführungsform I vorzugsweise Edelstahl verwendet wird.

50

Das Adsorbermodul ist für beide Ausführungsformen identisch.

55

Die Ausführungsformen I und II entsprechen in der Strömungsführung dem, wofür sich bei der Permeation der Begriff "dead end Permeation" eingebürgert hat, d. h. das gesamte zu filtrierende Medium durchströmt das Adsorbens und wird als Permeat der Vorrichtung entnommen. Nach der Erfahrung ist es jedoch auch möglich, den sogenannten "cross flow" Betrieb zu realisieren, d. h. nur ein Teil des zugeführten Mediums durchströmt das Adsorbens und fällt als Permeat an, während ein anderer am Ende des inneren Ringkanals als sogenanntes Retentat wieder abgeführt wird. Diese Ausfüh-

60

65

rungsförmen kann dann eingestellt werden, wenn das Medium partikuläre Konzentrationen enthält, die nicht beliebig aufkonzentriert werden können und zu einer Verblockung des Adsorbents führen würden. Eine Vorrichtung dieser Art stellt Ausführungsform III dar, bei der innerhalb des Gerätes eine Rückvermischung des Permeats mit dem Partikelkonzentrat stattfindet, wobei das Mengenverhältnis von permeierender zu überströmender Flüssigkeitsmenge über eine nadelventilartige Konstruktion reguliert werden kann. Bei einer Vorrichtung dieser Art wird also auf einer Seite eine zielsubstanzhaltige Partikelsuspension zugeführt und die an Zielsubstanz abgereicherte Partikelsuspension abgeführt. Zur vollständigen Adsorption der Zielsubstanz kann sie im Kreislauf betrieben werden.

Je höher die Konzentration der zu adsorbierenden Substanzen im Medium, desto höher wird die zweckmäßige Anzahl von Windungen des Adsorbermodules gewählt. Generell gilt, daß je kleiner die Windungszahl gewählt wird, auch kleinere Zylinderdurchmesser zweckmäßig sind, weil dadurch das Kernvolumen, also unproduktives Apparatevolumen klein gehalten werden kann.

Aus fertigungstechnischen Gründen wird eine untere Grenze der Windungszahl von 5 bevorzugt, eine obere Grenze von 150. Die obere Grenze des äußeren Zylinderdurchmessers liegt vorzugsweise bei 200 mm, die untere beträgt, beispielsweise bei Laboreinheiten, 5 mm. Auch das bevorzugte Verhältnis von innerem zu äußerem Zylinderdurchmesser, kann in weiten Grenzen schwanken, nämlich zwischen 0,25 und 0,95.

Wenn sich auch in Einzelfällen extreme Dimensionierungen als zweckmäßig erweisen können, ist es im Rahmen der Erfindung möglich, für den Prozeßbereich ein breites Spektrum an Anwendungen mit einem Minimum an technischem Aufwand abzudecken. Das wird durch ein modulares Baukastensystem erreicht, bei dem die Einzelkomponenten weitgehend austauschbar sind, und eine Reihe von Adsorbermodulen, deren Windungszahlen etwa im Verhältnis 1 : 2 abgestuft sind.

Beispielsweise können nach der Erfindung Adsorbermodule mit 15, 30 und 60 Windungen für den Einsatz in einheitlichen Gehäusen von 100 mm Innendurchmesser des Mantelrohres erstellt werden. Die beispielhafte Aufzählung soll jedoch keine Begrenzung der Erfindung dar.

Das hohlzylindrisch ausgebildete Adsorbermodul besteht außer dem Wickel mit mindestens einer Windung einer Adsorptionsmembran aus einer unteren und einer oberen Endkappe, einer Vergußmasse zum Einbetten der Adsorptionsmembran in die Endkappen und in einer bevorzugten Ausführungsform aus einem inneren und einem äußeren Stützelement.

Die aus Kunststoff bestehenden Endkappen sind an den offenen Enden des hohlzylindrisch ausgebildeten Adsorbermoduls befestigt und erstrecken sich quer dazu. Sie bilden die Stirnseiten des Adsorbermoduls flüssigdicht in eine Vergußmasse aus Kunststoff ein, wobei wenigstens eine der Endkappen ringförmig ausgebildet ist, vorzugsweise sind beide Endkappen ringförmig ausgebildet.

Die sich auf den Außenflächen befindlichen Stützelemente sind für Fluide durchlässig. Sie haben nicht nur die Aufgabe, die Membran gegen hydraulische Druckunterschiede abzustützen, sondern geben dem Adsorbermodul auch die für die Handhabung, z. B. beim Einsetzen in das Gehäuse, erforderliche Steifigkeit. Im einfachsten Fall können durch Verschweißen von Geweben hergestellte Zylinder Verwendung finden. Auch das äußere Stützelement, das die Membran unter Betriebsbedingungen gegen den Innendruck abstützt, braucht nicht für den vollen auftretenden hydraulischen Druckunterschied ausgelegt zu sein, weil dieser zu einem wesentlichen Anteil von den einzelnen Windungen der Membran aufgenommen wird. Das innere Stützelement weist unter Betriebsbedingungen überhaupt keine Druckbeanspruchung auf und könnte somit grundsätzlich auch entfallen. Im praktischen Betrieb erweist es sich jedoch als zweckmäßig, bei beginnender Verblockung der inneren Windung einen Rückspülsschritt bei niedrigem Druck durchzuführen. In diesem Fall verhindert das innere Stützelement ein Kollabieren des Membranwickels.

Die Stützelemente sind vorzugsweise an beiden Enden etwas länger, als der Breite der Adsorptionsmembranbahn, aus der der Wickel gefertigt wird, entspricht (vorzugsweise etwa 2 bis 10 mm), so daß sie in der Vergußmasse verankert werden.

Als Werkstoffe für die Stützelemente kommen sowohl Kunststoffe (z. B. Polypropylen, Polyester, Polyamide, Polyurethane) als auch Metalle (z. B. korrosionsbeständige Edelstähle, insbesondere solche mit hoher Chloridbeständigkeit), in Frage.

Wird ein metallisches Stützelement verwendet, so wird vorzugsweise zusätzlich ein nichtmetallisches Distanzelement zwischen der Adsorptionsmembran und dem Stützelement eingesetzt, beispielsweise ein Kunststoffgewebe, um den direkten Kontakt zwischen Membran und Metall zu verhindern. Es können sowohl Halbzeuge (Gewebe, Vliese, Lochbleche, Lochfolien) benutzt werden, die durch Verschweißen oder Verkleben zu Zylindern geformt werden, als auch Kunststoffformteile. Im Fall von Edelstahlgeweben werden Drahtstärken zwischen 0,2 und 0,5 mm bei Maschenweiten zwischen 0,3 und 1 mm bevorzugt. Bei Kunststoffgeweben werden Drahtstärken zwischen 0,5 und 1 mm bei Maschenweiten zwischen 1 und 2 mm bevorzugt. Bei Vliesen (z. B. Polypropylenevlies) liegt der bevorzugte Dickenbereich zwischen 0,2 und 1 mm.

Die Vergußmasse hat die Aufgabe, die Enden des Adsorptionsmembranwickels abzudichten und Stützelemente, Adsorptionsmembranen und Endkappen miteinander zu verbinden. Zur zuverlässigen Abdichtung ist es erforderlich, daß die Vergußmasse in flüssiger Form unter Druck mit den Stirnflächen des Adsorptionsmembranwickels in Kontakt kommt. Die Herstellung und das Eingießen des Wickels erfolgt unter Verwendung einer Wickelvorrichtung, Biegevorrichtung und Eingießvorrichtung.

Die Wickelvorrichtung besteht aus dem Wickelkern und zwei Seitenwangen A und B. Der Außendurchmesser von Seitenwange A entspricht dem Innendurchmesser des äußeren Stützelements, während Seitenwange B nur auf die Länge des überstehenden Teils des äußeren Stützelements auf diesen Durchmesser abgedreht ist, so daß noch ein Anschlag bestehen bleibt. Auf den Wickelkern wird das innere Stützelement aufgesteckt, dann die Seitenwangen. Diese sind innen ausgedreht, um den überstehenden Teil des Stützelements aufzunehmen. Der äußere Teil der Seitenwangen begrenzt die Position, die die Ränder des Adsorptionsmembranwickels einnehmen sollen. Nach strammem Aufwickeln der Adsorptionsmembran wird in der Regel das Ende der Bahn mit dem Wickel verklebt, beispielsweise durch punkt- oder linienförmiges Aufbringen der flüssigen Vergußmasse. Nun wird das äußere Stützelement über Seitenwange A bis zum Anschlag

DE 197 11 083 A 1

auf Seitenwange B aufgeschoben.

Zur besseren Einbindung werden vorzugsweise in einem weiteren Arbeitsgang die Stützelemente verbogen, und zwar das äußere nach innen und das innere nach außen. Im Falle metallischer Stützelemente erfolgt das Biegen bei Raumtemperatur, bei Thermoplasten hingegen unter Erwärmung. Zum Biegen wird zuerst Seitenwange A durch die Biegevorrichtung ersetzt. Diese weist eine an beiden Flanken kegelförmige geformte Nut (Öffnungswinkel ca. 3-7°) auf, in die die überstehenden Enden der Stützelemente gedrückt werden, wodurch deren Verformung bewirkt wird.

Die Eingießvorrichtung ist ähnlich aufgebaut wie die Biegevorrichtung, doch weist die Nut einen geringeren Flankenwinkel (1-3°) auf. Außerdem ist die Nut tiefer und enthält einen Ring aus Stahl. Dieser kann durch 3-6 Schrauben, die über Gewinde im Boden der Nut eingeschraubt werden können, aus der Nut gedrückt werden und dient der Entformung nach Aushärten der Vergußmasse.

Die Nut der Eingießvorrichtung wird bis zum Rand mit der flüssigen Vergußmasse gefüllt und von unten her gegen den senkrecht stehenden Wickel geführt, beispielsweise durch Anziehen der Mutter. Als Vergußmasse kommen sowohl aushärtbare Gießharze wie Polyurethanharze, Epoxidharze und, besonders bevorzugt, Siliconkautschuk in Frage, als auch Thermoplaste wie z. B. Polypropylen. Sobald die Vergußmasse Kontakt mit dem Rand des Wickels hat, erkenntbar an Austreten über den Rand, wird das Anheben unterbrochen bzw. so langsam weitergeführt, daß kein nennenswerter Austritt von Vergußmasse erfolgt. Dadurch wird erreicht, daß die Vergußmasse nicht nur blasenfrei den Raum bis zu dem Adsorptionsmembranwickel erfüllt, sondern auch zwischen die Membranränder und in die Membranporen eintritt. Dieser Vorgang, der vermutlich nicht nur auf einen kleinen, wirksamen Überdruck, sondern auch auf Kapillarkräfte zurückzuführen ist, hat eine zuverlässige Abdichtung der Ränder zum Ergebnis. Sowohl die Stützelemente als auch der Membranwickel werden während dieses Arbeitsgangs durch die noch am Wickelkern befindliche Seitenwange B in Position gehalten.

Bei richtiger Benutzung der Menge an Vergußmasse, erreicht schließlich die Eingießvorrichtung den Anschlag am Wickelkern und man läßt die Vergußmasse aushärten, worauf in gleicher Weise das Eingießen auf der anderen Seite erfolgt. Nach der bereits beschriebenen Entformung erfolgt das Abziehen des Wickels vom Wickelkern und es werden die Endkappen aufgebracht. Wenn als Vergußmasse ein Siliconharz benutzt wurde, erfolgt die Abdichtung zwischen dem Wickel und den Endkappen vorzugsweise unter Verwendung des gleichen Harzes. Die Aushärtung dieser Verklebung erfolgt in einer Vorrichtung, die eine exakte Einhaltung der vorgesehenen Länge des Adsorbermoduls von Endkappe zu Endkappe ermöglicht.

Die Endkappen stellen die dichtende Verbindung zwischen Adsorptionsmembranwickel und Kern her. Die Abdichtung des inneren Ringkanals wird im Zusammenhang mit der Konstruktion des Kerns näher erläutert. Die obere Endkappe weist auf ihrer Innenseite vorzugsweise einen Steg auf, der in eine entsprechende Ausdrehung im Kern paßt. Dieser Steg dient einerseits der exakten Positionierung des Moduls auf Anschlag, außerdem überträgt er das Gewicht des Moduls auf den Kern. Das ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn, wie in einer bestimmten Ausführungsform der Erfindung möglich, mehrere Adsorbermodule übereinander in einem Gehäuse angeordnet sind. In diesem Fall würde sonst das Gewicht sämtlicher Adsorbermodule auf den untersten einwirken, was die Gefahr einer Stauchung der inneren und äußeren Stützelemente mit sich brächte. Die obere Endkappe weist außerdem außen eine Nut zur Aufnahme eines Dichtelements (z. B. O-Ring) auf. Aufgabe dieser Dichtung ist nicht die Trennung von Medium und Permeat, denn diese erfolgt zwischen den Innenflächen der Endkappen und dem Kern. Die Abdichtung an dieser Stelle verhindert vielmehr, daß Permeat, Eluat oder Reinigungsmittel in den Spalt zwischen Endkappe und Deckelelement (bzw. zwischen zwei Endkappen bei mehreren Modulen) eindringen und zu Kontaminationen führen kann.

Die Endkappen können prinzipiell auch in einem Arbeitsgang mit dem Eingießen der Membrane aus der Vergußmasse hergestellt werden. Wird hierfür ein elastischer, selbdichtender Werkstoff, wie z. B. Siliconkautschuk, benutzt, können, wie für den Fachmann ersichtlich, einige Dichtelemente entfallen.

In einer bevorzugten Ausführungsform sind Adsorptionsmembranen mit unterschiedlichen Adsorptionseigenschaften in demselben Adsorbermodul untergebracht. Das ist für Anwendungen zweckmäßig, wenn beispielsweise mehrere Zielsubstanzen oder Kontaminanten gleichzeitig gebunden werden sollen. Dafür besteht erfahrungsgemäß sowohl die Möglichkeit, zwei oder mehr Adsorptionsmembranen hintereinander aufzuwickeln, oder einen Doppel- oder Mehrfachwickel herzustellen, wobei die unterschiedlichen Membranen gleichzeitig aufgewickelt werden und somit abwechselnd durchströmt werden.

Vorteilhaft ist auch eine Ausführungsform der Erfindung, bei der Adsorptionsmembranen mit gleichen Adsorptionseigenschaften, aber unterschiedlichen Porositäten in einem Adsorbermodul vereinigt sind. Ein Grund dafür besteht darin, daß die günstigere Durchbruchscharakteristik feinporiger Adsorptionsmembranen ausgenutzt und der Nachteil von deren niedrigerer Durchflußleistung minimiert werden soll. In diesem Fall ist auf der Anströmseite eine grobporige, auf der Abströmseite dagegen eine feinporige Adsorptionsmembran angeordnet.

Ein weiterer Grund für den Einsatz unterschiedlicher Membranporositäten kann darin bestehen, daß die Durchflußleistung der Adsorbermodule standardisiert werden soll. Die Gleichmäßigkeit der Durchflußleistung ist insbesondere bei Parallelschaltung mehrerer Adsorptionsmodule von entscheidender Bedeutung. Dieser Gesichtspunkt unterscheidet die Anforderungen an Adsorptionsmodule entscheidend von denen an übliche Permeationsmodule. Während beispielsweise bei der Parallelschaltung von Sterilpermeationseinheiten eine besonders hohe Durchflußleistung einer Einzeleinheit sich auf die Leistungsfähigkeit des Gesamtsystems nur positiv auswirken kann, sofern jede der parallel geschalteten Einheiten wirklich sterilfiltriert, liegen die Verhältnisse bei der Adsorption ganz anders. Wenn von mehreren, parallel geschalteten Adsorbermodulen eines bei gleicher Adsorptions- bzw. Bindungskapazität eine höhere Durchflußleistung aufweist, wird es vor den übrigen erschöpft, was zum Durchbruch der Zielsubstanz ohne Ausschöpfung der Adsorptionskapazität der übrigen Module führt.

Aus diesen Gründen ist es, wenn die zur Verfügung stehende Adsorptionsmembran nicht mit exakt gleichen Durchflußleistungen hergestellt werden kann zweckmäßig, durch Kombination von Membrancharakteristiken höherer und niedrigerer Durchflußleistung in den Einzelmodulen genau spezifizierte Durchflußleistungen der Adsorbermodule einzustellen.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung ist auf der Innenseite des Hohlzylinders des Adsorbermoduls ein Si-

cherheitsfilter angeordnet. Sicherheitsfilter ist bevorzugt als austauschbares, zylindrisch geformtes Sicherheitsfilter gestaltet. Als Material wird vorzugsweise die Adsorptionsmembran verwendet, aus der auch das Adsorbermodul aufgebaut ist. Unter Betriebsbedingungen, unter denen ein irreversibles Verblocken der Adsorptionsmembran auftreten kann, ist davon im allgemeinen praktisch ausschließlich die zuerst durchströmte Membranlage betroffen. Aus diesem Grund wird es generell bevorzugt, vor die erfundsgenäße Vorrichtung eine Einfachlage der Adsorptionsmembran zu schalten, die leicht zu ersetzen ist. Dies kann jedoch, beispielsweise durch einen Bedienungsfehler versäumt werden, so daß die Gefahr besteht, daß ein Adsorbermodul durch irreversible Verblockung der inneren Windung unbrauchbar gemacht wird. Dies kann auch dadurch geschehen, daß zwar die erwähnte Vorfiltration erfolgt, jedoch hinter dem Vorfilter Kontaminanten im Rohrsystem entstehen, beispielsweise durch Koagulations- oder Korrosionsprozesse. Aus diesen Gründen wird erfundsgenäße die Anwendung des erwähnten Sicherheitsfilters im Adsorbermodul selbst bevorzugt. Es soll deshalb bevorzugt dieselben Adsorptionseigenschaften wie das verwendete Adsorbermaterial haben, weil die erwähnten Koagulations- oder Korrosionsprodukte von einer Art sein können, daß sie durch inertes Filtermaterial nicht zurückgehalten werden können. Das aus dem adsorptionsfähigen Filtermaterial bestehende Sicherheitsfilter ist vorzugsweise als Membranschlauch ausgebildet, der durch Verschweißen oder Verkleben der Adsorptionsmembran hergestellt wird. Sein Durchmesser ist dem Innendurchmesser des inneren Stützelementes angepaßt und wird, lose in den Hohlzylinder eingesetzt, so daß es durch den Betriebsdruck an diesen angepreßt wird. Eine besondere Abdichtung an den Enden ist dabei nicht erforderlich. Der Vorteil des Sicherheitsfilters besteht darin, daß der Arbeitsaufwand, der mit seinem Austausch verbunden ist, derart gering ist, daß er in keinem Verhältnis steht zu dem Schaden, den ein unbrauchbar gewordener Adsorbermodul darstellen würde.

Der Außendurchmesser des Kerns bestimmt zusammen mit dem Innendurchmesser des Adsorbermoduls die Höhe des inneren Ringspaltes. Er erfüllt generell die Aufgaben, das oder die Adsorbermodule im Gehäuse zu positionieren, das Volumen zur Reduzierung des Totvolumens zu verdrängen und das zugeführte Medium im Ringspalt zu verteilen. In der Ausführungsform II kommt die Aufgabe hinzu, die Boden- und Deckelelemente mechanisch zu verbinden und die axialen Dichtkräfte zu aufzunehmen.

In der Ausführungsform I kommen als weitere Aufgabe, sofern sich noch weitere, parallelgeschaltete Adsorbermodule dahinter befinden, hinzu, das Medium zu den dahinter befindlichen Adsorbermodulen weiter zu leiten. Bei Ausführungsform I sind somit zwei unterschiedliche Bauformen des Kerns zu unterscheiden, je nach dem, ob sich dahinter noch weitere Adsorbermodulen befinden, oder nicht. Im ersten Fall weist er als Verlängerungskern an beiden Enden Kanäle, beispielsweise in Form von Bohrungen, zum Durchtritt des Mediums auf, im letzteren Fall nur am oberen Ende.

Es ist aber nicht unbedingt erforderlich, daß im praktischen Einsatz als letzter Kern ein solcher ohne Bohrungen am unteren Ende eingesetzt wird, denn in der Bodenplatte (s. u.) ist eine Nut vorgesehen, in die ein Dichtelement, beispielsweise ein O-Ring eingelegt werden kann. Diese Nut ist bedeutungslos, wenn ein Kern ohne Durchflußbohrungen für das Medium am unteren Ende eingesetzt wird. Steht aber beispielsweise ein solcher Kern nicht zur Verfügung, kann bei Einlegung des O-Rings auch ein Verlängerungskern verwendet werden.

Das bedeutet, daß es für die Unrüstung einer technischen Anlage nach Ausführungsform I für einen anderen Adsorbermodultyp ausreicht, die Adsorbermodule und die Kerne zu ersetzen, die Mantelrohre, Boden- und Deckelplatten hingegen beibehalten werden können.

Der Kern kann sowohl aus Vollmaterial gefertigt als auch als für Fluide undurchlässiger Hohlkörper ausgeführt werden. Als Werkstoffe bieten sich dieselben an, aus denen auch die Endkappen gefertigt werden können, nämlich beispielsweise Polyacetale, Polypropylen und Polyamide. Polyacetale werden bevorzugt.

Der Innendurchmesser des Mantelrohrs bestimmt zusammen mit dem Außendurchmesser des Adsorbermoduls die Höhe des äußeren Ringspaltes. Die generelle Aufgabe des Mantelrohrs ist die Sammlung des Permeats. In der Ausführungsform I kommen die mechanische Verbindung des Boden- und Deckelelements und die Aufnahme der axialen Dichtkräfte hinzu.

Bei Ausführungsform I werden vorzugsweise Mantelrohre aus Edelstahl mit Klemm-Verbindungen (Clamp-Verbindungen) und O-Ringdichtung oder Flanschverbindungen mit dem Boden- und Deckelelement verwendet. Wesentlich bei der Verbindung ist der mechanische Kontakt zwischen dem Mantelrohr und dem Boden- bzw. Deckelelement, um geometrisch definierte Verhältnisse zu gewährleisten. Klemmverbindungen mit Flachdichtungen, bei denen eine ungleichmäßige Kompression der Dichtung auftreten kann, sind nicht geeignet. Das Baukastensystem der Ausführungsform I ermöglicht es auf einfache Weise, vorhandene Mantelrohre durch Verwendung von Verlängerungsstücken für eine größere Anzahl von Modulen aufzurüsten.

Durch das Bodenelement wird über etwa 3-8 Kanälen, beispielsweise in Form von Bohrungen, eine weitgehend rotationssymmetrische Abfuhr der Flüssigkeit zu dem axial angeordneten Leitungsanschluß, der vorzugsweise als angeformter Klemmanschluß ausgebildet ist, bewirkt.

Das Deckelelement weist ebenfalls vorzugsweise einen axialen Klemmanschluß auf und, bei den bevorzugten Ausführungsformen, eine Entlüftungsöffnung für den äußeren Ringspalt.

Obwohl für die Entlüftung jede dafür geeignete Armatur (z. B. eine einfache Entlüftungsschraube) eingesetzt werden kann, wird die Verwendung eines einschraubbaren Rückschlagventils mit oder ohne Federbelastung bevorzugt, wobei das Dichtelement unmittelbar in einer entsprechenden Bohrung des Deckelelements angeordnet ist. In der Ableitung des Rückschlagventils ist ein Sperrorgan angebracht. Wenn dieses geöffnet wird, wird der äußere Ringspalt durch den in der Vorrichtung herrschenden Überdruck entlüftet. Der Vorteil des Rückschlagventils besteht dabei einerseits darin, daß die Abdichtung unmittelbar im Deckelelement erfolgt und ein Toraum, der zu Kontaminationen führen kann, vermieden wird. Andererseits ist es dadurch auch möglich, mehrere parallelgeschaltete Module, bei denen die Ableitungen der Rückschlagventile miteinander verbunden sind, über ein gemeinsames Ventil zu entlüften. Das ist insbesondere für automatisch arbeitende Anlagen von Bedeutung, bei denen die Entlüftung über einen Prozeßrechner gesteuert wird.

Für eine Entlüftung des äußeren Ringspaltes ist deshalb zu sorgen, weil Luft im äußeren Ringspalt zu einer im unteren Bereich höheren hydrostatischen Druckdifferenz zwischen innerem und äußerem Ringspalt führen würde mit der Folge

DE 197 11 083 A 1

eines dort erfolgenden vorzeitige

hbruchs der Zielsubstanz.

Über die Entlüftungsöffnung ist es auch möglich, den oberen Bereich des äußeren Ringspaltes zu durchspülen. Um den Flüssigkeitstrom in diesem Fall über den ganzen äußeren Ringspalt möglichst gleichmäßig zu verteilen, ist eine unilaufende Rinne im Deckelelement vorgesehen. Die Spülbarkeit des oberen Teils des Ringspaltes ist deshalb von Bedeutung, weil die Flüssigkeit in diesem Bereich unter Betriebsbedingungen keine Zwangströmung aufweist. Insbesondere nach Reinigung des Adsorbers mit aggressiven Medien ist es zweckmäßig, über die Entlüftungsöffnung mit Spülpuffer 5 iiii Bypass zu spülen. Auch das kann bei einer automatischen Anlage über das Steuerprogramm erfolgen.

Zum anderen wird die Aufgabe der Erfindung durch eine Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtungen gelöst, bei der das wickelartig ausgebildete Adsorbermodul der erfindungsgemäßen Vorrichtung radial von innen nach außen mit dem Medium unter Einwirkung einer Druckdifferenz durchströmt wird. Unerwartet wurde gefunden, daß bei dieser 10 Verfahrensweise eine höhere Durchflußleistung und eine höhere Beständigkeit gegen den Arbeitsdruck erreicht werden als bei der Durchströmung der Vorrichtung von außen nach innen. Die Vorrichtung wird dabei vorzugsweise mit senkrecht stehender Zylinderachse betrieben.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß beim Betreiben der Vorrichtung mit senkrecht stehender Zylinderachse, und Zufuhr des Mediums von oben das Eluat, das infolge einer hohen Konzentration an desorbierter Zielsubstanz sowie eines hohen Gehaltes des Elutionsmittels an Elektrolyten eine hohe Dichte aufweist, leichter nach unten abströmen kann. Die Zufuhr des zu filtrierenden Mediums und die Abfuhr des Permeats erfolgen vorzugsweise an entgegengesetzten Enden der Vorrichtung.

Zur Inbetriebnahme der Vorrichtung wird sie zuerst von unten mit Flüssigkeit gefüllt und der äußere Ringspalt über eine in der Deckleinheit befindliche Entlüftungseinrichtung, zum Beispiel in Gestalt einer Entlüftungsschraube, entlüftet. Es ist aber auch möglich, die Vorrichtung so auszustalten, daß die Zufuhr des Mediums in den inneren Ringkanal 20 von unten her erfolgt. In diesem Fall ist die Entlüftungsöffnung in der Deckleinheit mit dem inneren Ringkanal verbunden.

Die Erfindung ermöglicht es auch, die erfindungsgemäßen Adsorbermodule und Vorrichtungen für den Aufbau von Anlagen zur adsorptiven Stofftrennungen zu verwenden, die sich durch eine hohe Flexibilität auszeichnen. Auf der Grundlage der Ausführungsform I werden auf zwei Wegen Möglichkeiten zur Parallelschaltung erfindungsgemäßer Adsorbermodule oder Vorrichtungen geschaffen, nämlich durch Parallelschaltung mehrerer Einzelmodule in einem Mantelrohr oder durch Parallelschaltung mehrerer gleichartig bestückter Mantelrohre.

Bei der Parallelschaltung mehrerer gleichartig bestückter Mantelrohre ist auf eine symmetrische Flüssigkeitszu- und abfuhr zu achten, wobei Kreuzstücke in den Rohrleitungen bei der Zu- und Abfuhr bevorzugt werden.

Während die Parallelschaltung von Adsorbermodulen den Durchbruch der Zielsubstanz grundsätzlich nur verschlechtern kann (Ungleichmäßigkeiten in der Durchflußleistung oder der Bindungskapazität haben zur Folge, daß der Durchbruch nicht bei allen Modulen gleichzeitig erfolgt), führt die Serienschaltung grundsätzlich zu einer Verbesserung des Durchbruchsverlaufs.

Größere Anlagen lassen sich vorzugsweise durch eine Kombination von Parallel- und Serienschaltung realisieren. Bei Anwendung eines bevorzugten Systems von Modulen mit Abstufungen der Windungszahlen im Verhältnis 1 : 2 ergeben sich dabei besonders vorteilhafte Möglichkeiten. Wenn beispielsweise in der ersten Stufe n Adsorbermodule mit 60 Windungen an Adsorptionsmembranen parallel geschaltet werden, in der zweiten Stufe n/2 Module mit 30 Windungen und in einer dritten Stufe n/4 Module mit 15 Windungen, ist der Druckabfall in allen drei Stufen annähernd gleich und die Bindungskapazität der folgenden Stufen ist jeweils ein Viertel der vorhergehenden. Dadurch, daß die bei schleichendem Durchbruch infolge der erwähnten Ungleichmäßigkeiten durchgetretene Zielsubstanz von der folgenden Stufe aufgefangen wird, kann die dynamische Kapazität (also die Bindungskapazität, die bis zu einer bestimmten Konzentration an Zielsubstanz im Permeat genutzt werden kann), wesentlich erhöht werden. Der besondere Vorteil der erwähnten Abstufung liegt dabei darin, daß sich der Druckabfall auf die einzelnen Stufen gleichmäßig verteilt.

Bei der beschriebenen Abstufung der Einzelkomponenten trägt die letzte Stufe nur einen relativ geringen Anteil zur Gesamtkapazität der Anlage bei, was für den insgesamt nutzbaren Anteil der Gesamtkapazität von Vorteil ist. Wenn der Durchbruch bei einer Stufe dann auftritt, wenn sie beispielsweise zu 80% beladen ist, beträgt die nicht nutzbare Kapazität 45 20% der installierten Kapazität. Bei einer zweistufigen Anlage in der oben genannten Abstufung weist die zweite Stufe 20% der Gesamtkapazität auf, die erste Stufe ist zu 100%, die zweite Stufe zu 80% nutzbar, so daß von der insgesamt installierten Kapazität nur mehr 4% nicht nutzbar sind. Bei einer dreistufigen Anlage reduziert sich der nicht nutzbare Anteil auf 1% (77,1% der Gesamtkapazität in der ersten, 19,1% in der zweiten und 4,8% in der letzten Stufe, von der 20% nicht nutzbar sind).

Zur Verbesserung des Durchbruchsverhaltens durch Serienschaltung werden im Fall mehrerer parallelgeschalteter Mantelrohre in der vorhergehenden Stufe die Permeaströme vereinigt, bevor sie der nächsten Stufe zugeführt werden.

Eine besonders bevorzugte Form der Serienschaltung wird hier als Tandemanlage bezeichnet. Das Prinzip beruht auf der Tatsache, daß der Durchbruch der Zielsubstanz bei einem Adsorber erst in der letzten Phase der Beladung eintritt und die Serienschaltung daher erst dann Vorteile bringt. Erfindungsgemäß werden zwei identische Stufen A und B eingesetzt, wobei zyklisch entweder jeweils gerade eine beladen und die andere eluiert bzw. regeneriert wird, oder beide in Serie betrieben werden. Der Ablauf ist dabei im einzelnen folgender. Die Stufe A wird mit dem Medium beladen. Bevor die Zielsubstanz im Permeat durchbricht, wird es auf die frisch regenerierte Stufe B umgeschaltet. Sobald Stufe A vollständig beladen ist, wird restliches Medium mit Puffer aus Stufe A in Stufe B gespült und anschließend die so vorbeladene Stufe B direkt mit Medium beaufschlagt, während Stufe A eluiert wird, womit der Anfangszustand mit vertauschten Stufen wieder erreicht ist. Bei Steuerung durch einen Prozeßrechner lassen sich auf diese Weise, insbesondere unter Verwendung der erfindungsgemäßen Vorrichtung mit Adsorptionsmembranen, sehr kurze Zykluszeiten und damit sehr hohe Anlagenproduktivitäten erreichen.

Eine derartige Anlage setzt den Einsatz einer Vielzahl von Absper- und Umschaltarmaturen voraus, wobei deren Bauart einen erheblichen Einfluß auf die Effektivität des Gesamtprozesses hat. Besonders nachteilig kann sich das Vorhandensein von toten (also nicht durchspülten) Leitungsteilen auswirken. Erfolgt beispielsweise die Umschaltung von einer

DE 197 11 083 A 1

Flüssigkeit auf die andere **as** zwar prinzipiell auch unter Verwendung eines Stücks mit zwei getrennten Absperrorganen möglich, doch bleibt stets ein nicht durchspültes Leitungsteil übrig, aus dem heraus die nachfolgende Flüssigkeit durch die vorhergehende kontaminiert wird. Die Marc Valve Corporation (Tewksbury, Massachusetts) hat ein System von Membranventilen auf den Markt gebracht, die in einer einzelnen Baueinheit eine Vielzahl von Funktionen vereinen (bis zu 6 Zugänge mit einem Abgang, Bypass-Ventile und Ventile zur Strömungsumkehr) und die ein vernachlässigbares Totvolumen aufweisen. Diese oder gleichwertige Artnaturen werden erfahrungsgemäß besonders bevorzugt eingesetzt.

Die Erfindung wird nachstehend anhand der **Fig. 1a bis 14** und der Ausführungsbeispiele näher erläutert.

Dabei zeigt:

- 10 **Fig. 1a** schematisch einen Vertikalschnitt durch eine erfahrungsgemäße Vorrichtung in der Ausführungsform I,
Fig. 1b schematisch einen Vertikalschnitt durch ein Verbindungsstück für die Serienschaltung von zwei Adsorbermodulen in einer erfahrungsgemäßen Vorrichtung nach der Ausführungsform I.
Fig. 2a bis c schematisch einen Vertikalschnitt durch erfahrungsgemäße Vorrichtungen in der Ausführungsform II bei drei verschiedenen Windungszahlen des Adsorbermoduls,
- 15 **Fig. 3a** schematisch einen Vertikalschnitt durch eine erfahrungsgemäße Vorrichtung in der Ausführungsform I mit zwei in einem gemeinsamen Mantelrohr parallelgeschalteten Adsorbermodulen mit gleichen Windungszahlen.
Fig. 4a bis c schematisch einen Vertikalschnitt durch erfahrungsgemäße Adsorbermodule mit verschiedenen Windungszahlen.
Fig. 5a bis d schematisch einen Vertikalschnitt durch erfahrungsgemäße Vorrichtungen in der Ausführungsform II mit unterschiedlichen Adsorbermodullängen.
- 20 **Fig. 6a bis b** schematisch einen Vertikalschnitt durch erfahrungsgemäße Vorrichtungen mit zwei und drei in Serie geschalteten Adsorbermodulen genüß Ausführungsform II.
Fig. 7 schematisch einen Vertikalschnitt durch eine erfahrungsgemäße Vorrichtung in der Ausführungsform II.
Fig. 8a bis c schematisch verschiedene Möglichkeiten zur dreistufigen Serienschaltung von erfahrungsgemäßen Vorrichtungen nach Ausführungsform I.
Fig. 9a bis c schematisch den äußeren Aufbau bei der dreistufigen Serienschaltung von erfahrungsgemäßen Vorrichtungen nach Ausführungsform II.
Fig. 10 schematisch einen Vertikalschnitt durch eine Wickelvorrichtung zur Fertigung erfahrungsgemäßer Adsorbermodule,
- 25 **Fig. 11a** schematisch einen Vertikalschnitt durch eine Biegevorrichtung zur Fertigung erfahrungsgemäßer Adsorbermodule,
Fig. 11b schematisch einen Vertikalschnitt durch eine Eingießvorrichtung zur Fertigung erfahrungsgemäßer Adsorbermodule,
Fig. 12 schematisch einen Vertikalschnitt durch eine erfahrungsgemäße Vorrichtung in der Ausführungsform III.
- 30 **Fig. 13a bis c** die schematischen Darstellungen eines Fließschemas einer erfahrungsgemäßen Tandemanlage und
Fig. 14a bis c graphisch die Beziehungen zwischen Dimensionslosen Widerstandparametern A und Drucken in den Ringspalten sowie der Adsorptionskapazität der erfahrungsgemäßen Vorrichtung.
Die Bedeutung der Bezugszeichen ist der Liste der Bezugszeichen zu entnehmen.
Bei der in **Fig. 1a** dargestellten Ausführungsform I der erfahrungsgemäßen Vorrichtung ist ein Bodenelement 7 durch
- 35 Verschrauben über Montagegewinde 24 mit einem Tragegerüst verbunden und ein Kern 15, der als Basiskern fungiert, mit seiner unteren Ausnehmung auf ein Zentrierungszylinder 26 des Bodenelements gesteckt. Ein Adsorbermodul 45 ist von oben so auf den Kern 15 gesteckt, daß ein Steg 27 einer oberen Endkappe 5 in der Ausnehmung an Kern 15 auf Anschlag kommt.
Die Bezugszeichen 28–31 stellen Verbindungsflansche dar. Ihre Konstruktion ist in **Fig. 1a** nicht im Detail ausgeführt.
- 40 Vorzugsweise handelt es sich dabei um Verbindungen, die unter der Bezeichnung "Aseptic-Verbindungen" bekannt sind und durch eine speziell gefornite O-Ring-Nut ein Minimum an nicht durchströmtem Spalt aufweisen. Sie können sowohl als echte Flansche ausgeführt sein, vorzugsweise sind jedoch "Aseptic-Clamp-Verbindungen" vorgesehen. Derartige Verbindungen erlauben durch metallischen Kontakt eine geometrisch besonders präzise Verbindung der Bauteile die insbesondere für die einwandfreie Wirksamkeit von Diffusionshempfndichtungen 21 erforderlich ist.
- 45 Ein Mantelrohr 9 ist über den Verbindungsflansch 29 mit dem Verbindungsflansch 28 des Bodenelementes 7 verbunden. Drauf ist ein Deckelelement 8 ist mit montierter Ausgleichseinheit 17 und gelockerte Anpreßschraube 18 aufgesetzt. Nach Befestigen der Verbindungsflansche 30 und 31 wird die Anpreßschraube 18 eines Ausgleichselements 17 angezogen. Das Ausgleichselement 17 dient dazu, den für die Wirkung der Diffusionshempfndichtungen 21 erforderlichen axialen Dichtungsdruck auch bei unvermeidlichen Fertigungstoleranzen in der Länge des Kerns und des Mantelrohrs zu gewährleisten. Diese Dichtungen haben keiner Druckbeanspruchung standzuhalten, weil die Abdichtung des in einem inneren Ringspalt 10 gegenüber des in einem äußeren Ringspalt 11 höheren hydrostatischen Drucks von einer unteren Abdichtung 19 des inneren Ringspalts, einer oberen Abdichtung 20 des inneren Ringspalts und einer Kernabdichtung 22 bewirkt wird. Die Diffusionshempfndichtungen 21 haben vielmehr die Aufgabe, das Eindringen von Flüssigkeit in den Spalt zwischen oberer Endkappe 5, dem Kern 15 und dem Ausgleichselement 17 bzw. zwischen einer unteren Endkappe 6, dem Kern 15 und dem Bodenelement 7 zu verhindern.
- 50 Anstelle der Anpreßschraube 18 kann auch, wie im Zusammenhang mit **Fig. 1b** im Detail beschrieben, Preßluft zum Aufbringen der axialen Dichtungskraft eingesetzt werden, wobei das Ausgleichselement 17 im Prinzip aus Pneumatik-Zylinder ausgeführt ist. Diese Variante wird insbesondere für größere Anlagen bevorzugt, bei denen eine Vielzahl von Einzelrohren betrieben werden, die dann gleichzeitig mit Preßluft beaufschlagt werden können. Ein weiterer Vorteil ergibt sich, wenn beim Betrieb der Vorrichtung unterschiedliche Temperaturen auftreten, beispielsweise bei Verwendung heißer Reinigungsmedien. Das pneumatische Aufbringen der axialen Dichtungskraft ist dann in der Lage, die unterschiedlichen Ausdehnungskoeffizienten des Mantelrohrs und des Kerns auszugleichen. Eine weitere Möglichkeit, dies zu erreichen, besteht darin, zwischen der Anpreßschraube 18 und dem Ausgleichselement 17 ein federndes Element vor-

zuselten.

Nach Aufbau der Vorrichtung werden an einem axialen Anschluß 12 für die Zufuhr des Mediums und einem axialen Anschluß für die Abfuhr von Permeat 13 Rohrverbindungen und Armaturen angeschlossen. Die Anschlüsse 12 und 13 sind vorzugsweise für eine gebräuchliche Art der Rohrverbindung vorbereitet, beispielsweise eine Clamp-Verbindung. Zur Entlüftung der Vorrichtung wird zunächst über den Anschluß 13 ein Spülmedium, beispielsweise ein Puffer, zugeführt und eine Entlüftungseinrichtung 16 solange geöffnet, als Luft kommt. Dann wird sie geschlossen und die Zufuhr des Spülmediums solange fortgesetzt, bis auch der Anschluß 12 mit Flüssigkeit gefüllt ist. Nun kann die Beladung des Adsorbers mit Medium von dem Anschluß 12 her erfolgen, wobei der Eintrag von Luft zu vermeiden ist. Dazu wird zweckmäßigerverweise eine Luftscheidung im Rohrsystem vorgesehen.

Zu den sonstigen vorzugsweise beim Betrieb der Vorrichtung eingesetzten Armaturen zählt ein nach dem Anschluß 13 angebrachtes Rückstauventil. Dieses bewirkt, daß sich das Medium in der Vorrichtung unter Betriebsbedingungen stets unter einem gewissen Überdruck befindet, der vorzugsweise bei 0,2 bis 0,7 bar liegt. Dadurch wird der Abscheidung von Gasblasen in den Poren der Adsorptionsmembranen vorgebeugt. Ohne Überdruck besteht die Gefahr, daß in Fällen, in denen das Medium eine Übersättigung an gelösten Gasen aufweist, sich diese in den Poren akkumulieren und schließlich sowohl die Durchflußleistung als auch die Adsorptionskapazität der Vorrichtung beeinträchtigen. Für eine ohne Rückstauventil störende Übersättigung des Mediums an gelösten Gasen reicht es schon aus, wenn sich beispielsweise das bei Raumtemperatur mit Luft gesättigte Medium während des Betriebes, beispielsweise durch Unipuppen, erwärmt.

Das Medium strömt von dem Anschluß 12 durch Verteilungskanäle 14 über eine Verteilungsschräge 32 in den inneren Ringspalt 10. Die Verteilungsschräge bewirkt die weitgehend rotationssymmetrische Strömungsverteilung des Mediums und dadurch eine gleichmäßige Druckverteilung. Nach radialer Durchströmung des Mediums durch eine Adsorptionsmembranen 1 strömt das Permeat durch den äußeren Ringspalt 11 über ebenfalls mit einer Verteilungsschräge versehenen Verteilungskanäle 34 zum Anschluß 13. Eine Verteilungsrinne 33 hat die Aufgabe, den Flüssigkeitsstrom aus dem äußeren Ringspalt 11 zu verteilen, wenn die Entlüftungseinrichtung 16 zur Spülung des oberen Bereichs des äußeren Ringspalts 11 benutzt wird. Eine O-Ring-Nut 35 hat im Normalfall keine Bedeutung. Sie ermöglicht es jedoch, anstelle des Kerns 15 auch einen Verlängerungskern 36 einzusetzen (Fig. 3).

Die erfindungsgeimären hohlyzylindrisch ausgebildeten Adsorbermodule 45 (Fig. 4a bis 4c) bestehen aus Wickeln mit einer unterschiedlichen Anzahl von Windungen der Adsorptionsmembran 1, aus der unteren 6 und der oberen Endkappe 5, der Vergußmasse 4 zum Einbetten der Adsorptionsmembran in die Endkappen und in einer bevorzugten Ausführungsform aus einem inneren 3 und einem äußeren Stützelement 2, welche für Flüssigkeiten durchlässig sind.

Die aus Kunststoff bestehenden Endkappen 5 und 6 sind an den offenen Enden des hohlyzylindrisch ausgebildeten Adsorbermoduls befestigt und erstrecken sich quer dazu. Sie bedenken die Stirnseiten des Adsorbermoduls fluiddicht in die Vergußmasse 4 aus Kunststoff ein.

In Fig. 3 ist die Vorrichtung nach Ausführungsform I dargestellt, bei der sich zwei Einzeladsorbermodule strömttechnisch parallel geschaltet in einem gemeinsamen Mantelrohr 9 befinden. (In dieser Darstellung ist das Deckelelement 8 zur Vereinfachung ohne die Ausgleichseinheit dargestellt.) Anstelle des hier dargestellten einteiligen Mantelrohres 9 ist es auch möglich, das Mantelrohr aus mehreren Teilen zusammenzusetzen, was insbesondere bei mehr als 2 Adsorbermodulen in einem Rohr eine vereinfachte Handhabung darstellt. Die beiden Adsorbermodule sind mit dem in Fig. 1 dargestellten Adsorbermodulen identisch. Als einziges unterschiedliches Bauteil kommt der Verlängerungskern 36 hinzu, der sich von dem Kern 15 als Basiskern nur im unteren Teil unterscheidet, nämlich durch das Vorhandensein von Durchfließkanälen 38. Sie ermöglichen den Durchtritt des Mediums aus dem inneren Ringkanal 10 des oberen Adsorbermoduls in den inneren Ringkanal 10 des unteren Adsorbermoduls. Der äußere Ringkanal 11 ist für beide Module gemeinsam vorhanden. Dargestellt sind auch Distanzstege 39, die beim Einsatz mehrerer Module in einem Rohr zweckmäßig sind. Sie können an die obere Endkappe 5 angeformt sein oder an einer Vergußmasse 4, was sich durch eine entsprechende Eingießform bewerkstelligen läßt. Ihre Aufgabe ist die seitliche Abstützung der Adsorbermodule am Mantelrohr, um ein Verkanten zu vermeiden.

Bei der in Fig. 7 dargestellten Ausführungsform II ist das Adsorbermodul 45 im Aufbau identisch mit dem von Ausführungsform I. Der Kern 15 ist durch ein unten befindliches Innengewinde 47 über eine Kernverlängerung 48 mit einem Außengewinde 46 des Bodenelements 7 verbunden. Die Kernverlängerung 48 kann unterschiedliche Längen aufweisen, so daß Module unterschiedlicher Längen eingesetzt werden können. Entsprechend unterschiedliche Längen weist das Mantelrohr 9 auf. Die Dimensionen der Kernverlängerungen 48, des Bodenelements 7, des Kerns 15 und der Mantelrohre 9 sind so gewählt, daß Adsorbermodule in den Längenabstufungen von beispielsweise 50, 25, 12,5 und 6,25 eingesetzt werden können, wobei für die kürzeste Einheit die Kernverlängerung 48 wegfällt und der Kern 15 direkt mit dem Bodenelement 7 verschraubt wird. Der Kern 15 weist oben ein Außengewinde 43 auf, auf das ein Anschlußstück 44 aufgeschraubt ist, das das Deckelelement 8 fixiert. Zwischen Bodenelement 7 und Deckelelement 8 wird dadurch das Mantelrohr 9 eingeklemmt wodurch der äußere Ringspalt mit Hilfe von Mantelrohrdichtungen 49 und 50 nach außen abgedichtet wird. Ein Stift 52, der in der im Deckelelement 8 befindlichen Nut 53 eingreift, verhindert ein Verdrehen beim Festschrauben von Anschlußstück 44 auf Gewinde 43. Der Steg 27 der oberen Endkappe 5 ist zwischen dem Deckelelement 8 und dem Kern 15 eingeklemmt, wodurch die Anpreßkraft für die Diffusionshemmdichtung 21 aufgebracht wird.

Das Permeat umströmt die untere Endkappe 6 und wird über die Verteilungsbohrungen 34 abgeführt. Die Nut der unteren Mantelrohrdichtung 50 weist auf der Innenseite Durchbrüche 51 auf, um eine Ansammlung spezifisch schwerer Flüssigkeiten in der Dichtungsnut zu vermeiden. Die Diffusionshemmdichtungen 52 verhindern ein Eindringen von Flüssigkeit in die Gewinde 46 und 47, wodurch Kontaminationen vermieden werden.

Das gesamte System von Ausführungsform II besteht nicht nur aus den bereits beispielhaft genannten vier Längenabstufungen, sondern beispielsweise auch aus mehreren, vorzugsweise drei, Abstufungen der Windungszahlen der Adsorptionsmembranen 1 der wickelartig ausgebildeten Adsorbermodule 45, wie sie in Fig. 2a-c beispielhaft dargestellt sind, die auch bei Ausführungsform I eingesetzt werden. Das Anschlußstück 44, das Deckelelement 8 und die Mantelrohre 9 sind für die dargestellten drei Windungszahlen gleich. Insgesamt handelt es sich also um ein Baukastensystem, das in diesen Fall die Zusammenstellung von 12 verschiedenen Konfigurationen mit einem Minimum an unterschiedlichen

DE 197 11 083 A 1

Bauteilen erlaubt. So können spielsweise 50 cm-Module, oder solche mit anderen Längen, sowohl in der Vorrichtung nach Ausführungsform I als auch II eingesetzt werden. Da bei der Auslegung der Ringspalte Wert darauf gelegt wurde, daß sie ohne unzulässigen Druckabfall den Einsatz von mindestens 3 Einheitsmodulen in einer Vorrichtung nach Ausführungsform I erlauben (bei Einsatz der Adsorbermodule mit 60 Windungen können prinzipiell auch 5 Module in einem Einzelrohr eingesetzt werden), ergibt sich ein außerordentlich weiter Größenbereich von strömungstechnisch identischen Vorrichtungen, die zuverlässige Vorstudien beim Scale-up technischer Prozesse ermöglicht. Die Verhältnisse für die beispielhaft genannte Kombination sind in der nachstehenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

	Windungszahl	Ausführungsform II Fläche Einzelmodul 6,25 cm	Ausführungsform I Fläche 3 Module 50 cm
10			
15	15	0,25 m ²	6 m ²
20	30	0,5 m ²	12 m ²
	60	1 m ²	24 m ²

Das genannte System ist natürlich nicht auf die beispielhafte Kombination von vier Längenabstufungen und drei Abstufungen der Windungszahlen beschränkt.

25 In Fig. 6 und 9 ist die Serienschaltung von Einzelmodulen nach Ausführungsform II dargestellt, in Fig. 8 verschiedene Formen der Serienschaltung von 4 Modulen mit 60 Windungen, 2 Modulen mit 30 Windungen und einem Modul mit 15 Windungen. In Fig. 8c sind die letzten beiden Stufen unter Verwendung eines besonderen Verbindungsstückes zwischen den Mantelrohren geschaltet, das die direkte Verbindung der beiden Stufen ermöglicht.

Dieses Verbindungsstück ist in Fig. 1b im Detail dargestellt. Der Körper 40 ist in seinem oberen Teil als Boden-, im unteren Teil als Deckelelement ausgeführt und wird über den Verbindungsflansch 28 mit dem oberen und den Verbindungsflansch 31 mit dem unteren Mantelrohr verbunden. Durch die Verteilungskanäle 34, die in Form von Bohrungen vorliegen können, wird das Permeat der vorhergehenden (oberen) Stufe aus deren äußerem Ringspalt dem inneren Ringspalt der folgenden (unteren) Stufe zugeführt. Eine Entlüftungsöffnung der Entlüftungseinheit 16 ist hier seitlich angeordnet. Der Anpreßdruck für die Ausgleichseinheit 17 wird pneumatisch über den Preßluftanschluß 42 aufgebracht. Der mit Preßluft beaufschlagte Bereich zwischen dem Körper 40 und der Ausgleichseinheit 17 wird durch die Dichtelemente 23 und 41 abgedichtet.

30 Die Wickelvorrichtung (Fig. 10) besteht aus dem Wickelkern 54 und zwei Seitenwangen 55 und 55'. Der Außendurchmesser von Seitenwange 55 entspricht dem Innendurchmesser des äußeren Stützelements, während Seitenwange 55' nur auf die Länge des überstehenden Teils des äußeren Stützelements auf diesen Durchmesser abgedreht ist, so daß noch ein Anschlag bestehen bleibt. Auf den Wickelkern 54 wird das innere Stützelement 3 aufgesteckt, dann die Seitenwangen 55 und 55'. Diese sind innen ausgedreht, um den überstehenden Teil des Stützelements 3 aufzunehmen. Der äußere Teil der Seitenwangen begrenzt die Position, die die Ränder des Adsorptionsmembranwickels einnehmen sollen. Nach strammem Aufwickeln der Adsorptionsmembran wird in der Regel das Ende der Bahn mit dem Wickel verklebt. Das äußere Stützelement 2 über Seitenwange 55 bis zum Anschlag auf Seitenwange 55' aufgeschoben.

35 Zur besseren Einbindung können in einem weiteren Arbeitsgang die Stützelemente 2, 3 verbogen werden, und zwar das äußere 2 nach innen und das innere 3 nach außen (Fig. 11a). Im Falle metallischer Stützelemente erfolgt das Biegen bei Raumtemperatur, bei Thermoplasten hingegen unter Erwärmung. Zum Biegen wird zuerst Seitenwange 55 durch die Biegevorrichtung 56 ersetzt. Diese weist eine an beiden Flanken kegelfigur geformte Nut (Öffnungswinkel ca. 3-7°) auf, in die die überstehenden Enden der Stützelemente gedrückt werden, wodurch deren Verformung bewirkt wird.

40 Die Eingießvorrichtung 57 (Fig. 11b) ist ähnlich aufgebaut wie die Biegevorrichtung, doch weist die Nut einen geringeren Flankenwinkel (1-3°) auf. Außerdem ist die Nut tiefer und enthält einen Ring 58 aus Stahl. Dieser kann durch 3-6 Schrauben, die über Gewinde 59 im Boden der Nut eingeschraubt werden können, aus der Nut gedrückt werden und dient der Entformung nach Aushärten der Vergußmasse 4.

In Fig. 12 ist eine Variante der Ausführungsform III für den Crossflow-Betrieb dargestellt, bei der gegenüber Ausführungsform II nur das Bodenelement 7 verändert ist. In dem veränderten Bodenelement 7 befinden sich radiale Verbindungskanäle 60 vom inneren Ringspalt 10 zu einer axialen Bohrung 61, die durch einen Dichtkegel 62 verschließbar oder teilweise zu öffnen ist. Der Dichtkegel 62 befindet sich auf einem Schließelement 63, das mit einem Gewinde 64 im Bodenelement 7 angeordnet ist. Das Schließelement 63 weist eine Ausnehmung 65 auf, die zwischen dem Schließelement 63 und dem Bodenelement 7 einen Freiraum läßt, in den Verteilungsbohrungen 34 vom äußeren Ringspalt 11 münden. Im Bereich der Ausnehmung 65 weist das Schließelement 63 auch Bohrungen 66 auf, durch die die Flüssigkeit in das Innere des Schließelements 63 gelangt und über den als Schlauchfülle ausgebildeten axialen Abflußanschluß 13 abfließen kann. Der Bereich der Ausnehmung 65 wird nach außen durch ein Dichtelement 67 abgedichtet. Durch mehr oder weniger starkes Herausdrehen des Schließelements 63 wird der Dichtkegel 62 mehr oder weniger stark geöffnet, so daß das Mengenverhältnis der aus dem inneren Ringspalt 10 und dem äußeren Ringspalt 11 strömenden Flüssigkeit verändert werden kann.

45 Bei dieser Variante werden überströmendes Medium und Permeat nicht getrennt abgeführt, sondern innerhalb der Vorrichtung rückvermischt, wodurch diese nur einen einzigen Abfluß benötigt. Es wird also eine zielsubstanzhaltige Partikelsuspension zugeführt und eine an Zielsubstanz abgereicherte Partikelsuspension abgeführt. Zur vollständigen Ad-

DE 197 11 083 A 1

sorption der Zielsubstanz kann sie im Kreislauf betrieben werden. Zweckmäßigerweise wird diese Ausführung in der Weise betrieben, daß sich der axiale Zuflußanschluß unten und der Abflußanschluß 13 oben befindet, wodurch sich die Entlüftung über die Entlüftungseinrichtung 16 erübrigkt. Deren Funktion bei der Spülung des dem Abfluß entgegengesetzten Endes der Vorrichtung bleibt jedoch erhalten.

Das Fließschema einer Tandemianlage ist in Fig. 13a-c dargestellt. Es handelt sich dabei um eine Ausführungsform für die Zweistufenelution, bei der nach der Beladung zuerst mit Eluent 1 ein gebundener Kontaminant eluiert wird und dann mit Eluent 2 das Produkt. Die Stufen A und B sind identische Adsorbereinheiten, die entweder aus einem Einzelmodul oder aus parallel und/oder in Serie geschalteten Einzelmodulen bestehen. pA1, pA2, pB1, pB2, pM, pR sind Druckmeßorgane, UVA, UVB sind Monitore zur Bestimmung der UV-Extinktion, LA, LB Leitfähigkeitsmonitore, LDM und LDE Luftdetektoren (Trockenlaufschutz für die Pumpen), PM, PE Pumpen, FA, FB und FR Vorfiltereinheiten, die Ziffern 68 bis 109 bezeichnen die einzelnen auf-zu Funktionen der Ventile, wobei Ventilfunktionen mit identischen Aufgaben in den beiden Stufen gleiche Nummern haben und durch den Zusatzbuchstaben A bzw. B unterschieden werden. Bei den Ventilen mit den Ventilfunktionen 96 bis 98 und 100 bis 102 handelt es sich um Bypass-Ventile, die Ventilfunktionen 4A und 4B dienen als Rückstauventile die Ventilfunktionen 5A, 5B, 89 und 99 dienen zur Entleerung der Rohrleitungen, die Ventilfunktionen 1A, 1B, 3A und 3B der Entlüftung, 6A und 6B zur Öffnung eines Bypass von der Entlüftungseinheit der Module, das Ventil mit den Funktionen 103 bis 117 dient der Richtungsunterschaltung.

Fig. 13a stellt den Betriebszustand der Anlage dar, in dem Stufe A mit Medium beaufschlagt wird, während aus Stufe B das Produkt eluiert wird.

Fig. 13b stellt die Beaufschlagung der Stufen A und B mit Medium in Serienschaltung dar.

Die vorgenannten Schritte sind essentiell für das Tandemprinzip.

Fig. 13c gibt dagegen eine der Optionen wieder, die sich aus der speziellen Ventilbestückung der Ausführungsform ergeben. Während Stufe A mit Medium beaufschlagt wird, erfolgt bei Stufe B die Regeneration im geschlossenen Kreislauf und mit Rückspülung. Dabei ist das Regenerantfilter, dessen Bypass bei sämtlichen anderen Flüssigkeiten geschlossen ist, in den Kreislauf geschaltet, so daß partikuläre Verunreinigungen, die sich vom Adsorber ablösen können, nicht wieder ablagern.

Die Kreislaufschaltung ist auch bei den anderen, von der Pumpe PE geförderten Flüssigkeiten einsetzbar, und zwar in beiden Richtungen. Beispielsweise ist es auch möglich, den Eluenten 2, der bei dem angenommenen Anwendungsfall die Elution des Produktes bewirkt, im Kreislauf möglich. In diesem Fall wird anschließend das im Rohrsystem des Kreislaufs befindliche Produkt mit Puffer über die Produktabfuhr 69 aus dem System gespült.

Für einfachere Anwendungsfälle kann beispielsweise auf die Rückspülung verzichtet werden, wodurch sich das Richtungsunterschaltventil (Ventilfunktionen 101 bis 107) erübrigkt. In Fällen, in denen das Permeat als Produkt zu betrachten ist, wenn nämlich aus dem Medium Kontaminanten entfernt werden sollen, kann auf die mit Produktabfuhr bezeichneten Leitungen und die entsprechenden Armaturen verzichtet werden.

Diejenigen Ventilfunktionen (z. B. 14A, B und 15A, B), bei denen sich auf beiden Seiten stets dieselbe Flüssigkeit befindet (Produkt bzw. Permeat) dienen in erster Linie der effektiven Spülung, weil sie die getrennte Spülung der Stufen ermöglichen, ohne daß eine Kontamination der durchströmten Leitungen aus den nicht durchspülten möglich ist.

In Fig. 14a ist der lokale statische Druck 118 im Zuflußringspalt, der lokale statische Druck 119 im Abflußringspalt (bei freiem Abfluß) und die lokale Druckdifferenz 120 bei dem Dimensionslosen Widerstandsparameter A = 1 dargestellt, wobei s die Länge der Strecke vom Eintritt in den Ringspalt symbolisiert.

Aus der Fig. 14b geht die mittlere Druckdifferenz in Abhängigkeit von A und in Fig. 14c die verlustfreie Kapazitätsausnutzung in Abhängigkeit von A hervor.

Erfahrungsgemäß werden Vorrichtungen bevorzugt, deren Ringspaltdimensionen nach obiger Berechnung Werte von unter 0,2 ergeben, vorzugsweise unter 0,1. Zur Vermeidung unnötig großer Totvolumina wird als untere Grenze für A ein Wert von 0,02 bevorzugt.

Beispiel 1

Konzentrierung von Hämoglobin mit einem stark sauren Membranionenaustauscher

4 Volumina frisches Rinderblut wurden mit 1 Volumen einer wäßrigen Lösung von 3,8% tri-Natrium-Zitrat und 0,9% Natrium-Chlorid vermischt, 10 Minuten bei 3000 g zentrifugiert, der Überstand dekantiert, das Sediment (Erythrozyten) mit dem 10fachen Volumen entionisiertem Wasser hämolysiert, über eine 0,2 µm Mikrofiltrationsmembran cross-flow filtriert und der Hämoglobin-Gehalt des Permeats mit dem Reagenz nach Drabkin gegen einen Standard, beide Fa. Sigma Deisenhofen, bestimmt.

Das Permeat mit Kalium-Phosphat und entionisiertem Wasser auf einen pH von 6.0 ± 0.05 , eine Ionenstärke von 5 mM und einen Hämoglobingehalt von 3 mg/ml gebracht und über eine erfahrungsgemäß Vorrichtung der Ausführungsform I mit einer stark sauren Adsorptionsmembran (EP 0 538 315 B1, US-PS 5,547,575) von 8 m^2 -Fläche bei 60 Windungen gepumpt, bis die Extinktion im Permeat 10% der Extinktion der Ausgangslösung erreichte. Das erfolgte nach einem Volumen von 33 l.

Nach Spülen bis Erreichung der Basislinie wurde mit einer 0,1 molaren Lösung von Kaliumchlorid in Puffer eluiert, das Eluat in Fraktionen von 0,2 Litern aufgefangen und der Hämoglobingehalt bestimmt. Die erhaltenen Werte sind in der nachstehenden Tabelle 2 dargestellt.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

DE 197 11 083 A 1

Tabelle 2

Faktion Nummer	Konz. Hb [mg/ml]	Total Hb [g/Faktion]
1	0,0	0,00
2	2,04	0,41
3	27,2	5,54
4	80,2	16,04
5	87,4	17,84
6	84,9	16,98
7	58,3	11,66
8	38,2	7,64
9	12,7	2,54
10	7,4	1,48
11	4,6	0,92

Die Ausbeute an Hämoglobin betrug über alle Fraktionen 81,4% und 76,1% über die Fraktionen 3-8. Die Aufkonzentrierung war über diese Fraktionen 20fach, in den Spaltenfraktionen (5 und 6) 28fach.

Beispiel 2

Abtrennung von Endotoxin aus einer pyrogenhaltigen Lösung mit einer stark basischen Adsorptionsmembran

Als Pyrogentest wurde Limulus-Amioebozyte-Lysat der Fa. Bio-Whittaker, Ch. 422760 benutzt. Empfindlichkeit: 6 pg/ml.

Es wurde eine erfindungsgemäße Vorrichtung nach Ausführungsform II, bestückt mit einer stark basischen Adsorptionsmembran (EP 0 538 315 B1, US-PS 5.547.575) eingesetzt. Die Anzahl der Windungen der Adsorptionsmembran im wickelartig ausgebildeten Adsorbermodul betrug 30, die Membranfläche 1 m².

Die Vorrichtung wurde zur Entpyrogenisierung mit 2 Liter 1 M Natriumhydroxid beaufschlagt und nach 60 min mit 5 l Puffer gespült. Der Pyrogentest ergab die Abwesenheit von Pyrogenen.

20 l einer Lösung von 0,5 g/l γ -Globulin-Faktion vom Rind (Sigma Deisenhofen Best. Nr. G 7516, Lot No. 24H9306) und 100 ng/ml 100 ng/ml in 0,05 Mol/l Kalium-Phosphat-Puffer pH 6,0 wurden innerhalb eines Zeitraums von 10 Minuten über die Vorrichtung gepumpt und im Permeat die Proteinkonzentration bestimmt und auf Endotoxin geprüft.

Ergebnis: Proteinkonzentration 0,48 mg/ml. Pyrogentest negativ (entsprechend einem LRV von > 3,5).

Bezugszeichenliste

- 1 Adsorptionsmembran
- 2 äußeres Stützelement
- 3 inneres Stützelement
- 4 Vergußmasse
- 5 obere Endkappe
- 6 untere Endkappe
- 7 Bodenelement
- 8 Deckelelement
- 9 Mantelrohr
- 10 innerer Ringspalt
- 11 äußerer Ringspalt
- 12 axialer Anschluß für die Zufuhr von zu filtrierendem Mediums
- 13 axialer Anschluß für die Abfuhr von Permeat
- 14 Verteilungskanäle zum inneren Ringspalt
- 15 Kern
- 16 Entlüftungseinrichtung
- 17 Ausgleichseinheit

DE 197 11 083 A 1

18 Anpreßschraube für die Ausgleichseinheit	
19 untere Abdichtung des inneren Ringspalts	
20 obere Abdichtung des inneren Ringspalts	
21 Diffusionshemmdichtung	5
22 Kernabdichtung	
23 Abdichtung der Ausgleichseinheit	
24 Montagegewinde für das Bodenelement	
25 Zentrierungszyylinder des Kerns	
26 Zentrierungszyylinder des Bodenelements	
27 Steg der oberen Endkappe	10
28 Verbindungsflansch des Bodenelementes	
29 unterer Verbindungsflansch des Mantelrohres	
30 oberer Verbindungsflansch des Mantelrohres	
31 Verbindungsflansch des Deckelelementes	
32 Verteilungsschräge	15
33 Verteilungsrinne	
34 Verteilungskanäle vom äußeren Ringspalt	
35 O-Ring-Nut	
36 Verlängerungskern	
38 Durchführungskanäle	20
39 Distanzstege	
40 Körper des Verbindungsstücks, im oberen Teil als Boden- und im unteren Teil als Deckelelement ausgeführt	
41 Dichtelement	
42 Preßluftanschluß	
43 oberes Außengewinde des Kerns	25
44 Anschlußstück	
45 Adsorbermodul	
46 Außengewinde des Bodenelements	
47 Innengewinde des Kerns	
48 Kernverlängerung	30
49 Mantelrohdichtung	
50 Mantelrohdichtung	
51 Durchbrüche	
52 Diffusionshemmdichtungen	
53 Nut	35
54 Wicklkern	
55 Seitenwangen	
55' Seitenwangen	
56 Biegevorrichtung	
57 Eingießvorrichtung	40
58 Ring	
59 Gewinde	
60 radiale Verbindungskanäle	
61 axiale Bohrung	
62 Dichtkegel	45
63 Schließelemente	
64 Gewinde	
65 Ausnehmung	
66 Bohrungen zur Verbindung mit dem Inneren des Schließelements 63	
67 Dichtelement	50
68 bis 109 auf-zu Funktionen der Ventile	
69 Produktabfuhr	
96 bis 98 , 100 bis 102 Bypass-Ventile	
89 und 99 Ventilfunktion zur Entleerung	
103 bis 117 Ventilfunktion zur Richtungsunkehr	55
pA1, pA2, pB1, pB2, pM, pR Einzelmodule	
UVA, UVB Monitore zur Bestimmung der UV-Extinktion	
LA, LB Leitfähigkeitsmonitore	
LDM und LDE Luftdetektoren (Trockenlaufschutz für die Pumpen)	
PM, PE Pumpen	60
FA, FB und FR Vorfiltereinheiten	
4A und 4B Rückstauventile	
5A und 5B Ventilfunktionen zur Entleerung der Rohrleitungen	
1A , 1B , 3A und 3B Entlüftung	
6A und 6B Ventilfunktion zur Öffnung eines Bypass	65
PE Pumpe	
14A , B und 15A , B Spülung	
118 lokaler statischer Druck im Zuflußringspalt	

119 lokaler statischer Druck
120 lokale Druckdifferenz

Abflußringspalt

Patentansprüche

5 1. Vorrichtung zur Durchführung von adsorptiven Stofftrennungen mittels Permeation von Flüssigkeiten durch poröse Adsorptionsmembranen, wobei die Vorrichtung besteht aus einem Mantelrohr, das mit einem Boden- und einem Deckelelement zu einem zylindrischen Gehäuse mit Anschlüssen für Flüssigkeitsein- und -auslässe verbunden ist.

10 10. welches mindestens ein wickelartig ausgebildetes Adsorbermodul mit einem darin konzentrisch angeordneten zylindrischen Kern aufnimmt und wobei das mindestens eine Adsorbermodul zwischen dem Boden- und dem Deckelelement unter Ausbildung mindestens eines Flüssigkeitseinlaß- und mindestens eines Flüssigkeitsauslaßraumes derart eingeschlossen ist, daß die Flüssigkeiten bei der Permeation vom Flüssigkeitseinlaß zum Flüssigkeitsauslaß bestimmungsgemäß die porösen Adsorptionsmembranen des Adsorbermoduls passieren,
dadurch gekennzeichnet, daß

15 das wickelartig ausgebildete Adsorbermodul einen Hohlzylinder aus mehr als einer Windung der Adsorptionsmembranen darstellt und zwischen seiner Innenfläche und dem zylindrischen Kern und zwischen seiner Außenfläche und dem Mantelrohr ein innerer und ein äußerer Ringspalt ausgebildet ist

20 2. Vorrichtung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Anschluß für die Zufuhr des Mediums durch radiale Kanäle im Kern mit dem inneren Ringspalt und der Anschluß für die Abfuhr des Permeats durch radiale Kanäle im Bodenelement mit dem äußeren Ringspalt verbunden sind.

25 3. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß sich der Anschluß für die Zufuhr des Mediums und der Anschluß für die Abfuhr des Permeats an entgegengesetzten Enden bezüglich der Ringspalten befinden.

30 4. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Anschlüsse für die Zufuhr des Mediums und die Abfuhr des Permeats in der Zylinderachse der Vorrichtung angeordneten sind.

35 5. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis von Höhe und Länge der Ringspalte durch den Dimensionslosen Widerstandsparameter A festgelegt ist.

40 6. Vorrichtung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß der Dimensionslose Widerstandsparameter A unter 0,2, vorzugsweise unter 0,1 liegt.

45 7. Vorrichtung nach den Ansprüchen 5 und 6, dadurch gekennzeichnet, daß der innere und der äußere Ringspalt das gleiche Volumen besitzen.

50 8. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ringspalten durch Abstandshalter offen gehalten sind, die gleichzeitig Stützfunktionen für das Adsorbermodul haben.

55 9. Vorrichtung nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Abstandshalter durch Nuten auf der Oberfläche des zylindrischen Kerns und auf der inneren Umfangsfläche des Mantelrohrs gebildet sind.

60 10. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß an den offenen Enden des Hohlzylinders des Adsorbermoduls Endkappen aus Kunststoff befestigt sind, die sich quer dazu erstrecken und die Stirnseiten des Adsorbermoduls fludichtig in ein Material aus Kunststoff einbetten, wobei wenigstens eine der Endkappen ringförmig ausgebildet ist.

65 11. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Adsorbermodul auf der Außenfläche von einem für Fluide durchlässigen Stützelement umgeben ist, welches das Adsorbermodul gegen Zerstörung durch Druckbeanspruchungen schützt.

70 12. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Adsorbermodul auf der Innenfläche ein für Fluide durchlässiges Stützelement besitzt, welches das Adsorbermodul gegen Zerstörung durch Druckbeanspruchungen schützt.

75 13. Vorrichtung nach den Ansprüchen 11 und 12, dadurch gekennzeichnet, daß die Stützelemente als gelochtes Rohr oder als Gewebeschlauch ausgebildet sind.

80 14. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das poröse Adsorbens des wickelartig ausgebildeten Adsorbermoduls aus mindestens einer mikroporösen Adsorptionsmembran besteht.

85 15. Vorrichtung nach Anspruch 14, dadurch gekennzeichnet, daß der Hohlzylinder des wickelartig ausgebildeten Adsorbermoduls aus Adsorptionsmembranen mit unterschiedlichen Adsorptionseigenschaften aufgebaut ist.

90 16. Vorrichtung nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Adsorptionsmembranen mit unterschiedlichen Adsorptionseigenschaften hintereinander zu dem Hohlzylinder aufgewickelt sind.

95 17. Vorrichtung nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens zwei Adsorptionsmembranen mit unterschiedlichen Adsorptionseigenschaften gleichzeitig zu dem Hohlzylinder aufgewickelt sind.

100 18. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 14 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß der Hohlzylinder des wickelartig ausgebildeten Adsorbermoduls aus Adsorptionsmembranen mit unterschiedlichen Porositäten aufgebaut ist, wobei die grobporigste Adsorptionsmembran auf der Anströmseite angeordnet ist.

105 19. Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 und 14 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß die Adsorptionsmembranen in Form von Kationen-, Anionen-, Liganden- Affinitäts- oder aktivierten Membranen oder in Kombination davon vorliegen.

110 20. Vorrichtung nach den vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Anströmseite des Adsorbermoduls ein zylindrisches, auswechselbares Sicherheitsfilter eingesetzt ist.

115 21. Vorrichtung nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß das Sicherheitsfilter aus einer schlauchförmigen Adsorptionsmembran besteht.

120 22. Vorrichtung nach den vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß das Adsorbermodul austausch-

DE 197 11 083 A 1

bar ist, wozu die Verbindung zwischen den Gehäuseteilen und gegenüber der indrischen Kern lösbar sind.

23. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mechanische Verbindung zwischen dem Boden- und dem Deckelelement und die Aufnahme axialer Dichtungskräfte durch den Kern erfolgt.

24. Vorrichtung nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß die mechanische Verbindung zwischen dem Boden- und dem Deckelelement und die Aufnahme axialer Dichtungskräfte durch das Mantelrohr erfolgt.

25. Vorrichtung nach den vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß zur Veränderung der Trennkapazität das wickelartig ausgebildete Adsorbermodul mit einer abgestuften Anzahl an Windungen und einem Kern mit daran angepaßtem Kerndurchmesser ausgestattet ist.

26. Vorrichtung nach den vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß zur Veränderung der Trennkapazität der Hohlzylinder des wickelartig ausgebildeten Adsorbermoduls in abgestuften Längen ausgeführt ist und die Länge des Mantelrohres und des zylindrischen Kerns der Länge des Adsorbermoduls angepaßt sind.

27. Vorrichtung nach den Ansprüchen 25 und 26, dadurch gekennzeichnet, daß zur Veränderung der Trennkapazität die abgestuften Anzahl an Windungen und die abgestuften Längen des Hohlzylinders miteinander kombiniert sind.

28. Vorrichtung nach den Ansprüchen 26 und 27, dadurch gekennzeichnet, daß der zylindrische Kern durch Verwendung von Kernverlängerungen verlängerbar ist.

29. Vorrichtung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß in dem Mantelrohr eine Vielzahl von Adsorbermodulen mit einer entsprechenden Anzahl von zylindrischen Kernen strömungstechnisch in Parallelschaltung angeordnet sind, wobei die Kerne der anströmseitig voranliegenden Adsorbermodule in ihrem unteren Teil Durchführungskanäle aufweisen, durch die Flüssigkeiten aus dem inneren Ringspalt des voranliegenden Adsorbermoduls in den inneren Ringspalt des anströmseitig nachrangigen Adsorbermoduls gelangen.

30. Vorrichtung nach den vorstehenden Ansprüchen, dadurch gekennzeichnet, daß das Bodenelement zusätzlich radiale Kanäle enthält, die für den inneren Ringspalt am entgegengesetzten Ende in Bezug auf die Fluidzufuhr eine Retentatabfuhr darstellen.

31. Vorrichtung nach Anspruch 30, dadurch gekennzeichnet, daß die Retentatabfuhr durch ein am Bodenelement angeordnetes Schließelement regulierbar ist.

32. Vorrichtung nach den Ansprüchen 30 und 31, dadurch gekennzeichnet, daß sich zwischen der Permeatabfuhr- und der Retentatabfuhrleitung eine Rückvermischungsvorrichtung befindet und wobei das Mengenverhältnis von permeierender zu überstromender Flüssigkeitsmenge über eine nadelventilartige Einheit regulierbar ist.

33. Verwendung von Vorrichtungen gemäß der vorstehenden Ansprüche zur adsorptiven Stofftrennung, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Vorrichtungen strömungstechnisch in Parallelschaltung zu einer Filterstufe zusammengefaßt werden.

34. Verwendung von Vorrichtungen gemäß der Ansprüche 1 bis 30 zur adsorptiven Stofftrennung, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Vorrichtungen strömungstechnisch in Serienschaltung zu einer Filterstufe zusammengefaßt werden.

35. Verwendung von Vorrichtungen gemäß der vorstehenden Ansprüche zur adsorptiven Stofftrennung, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Vorrichtungen in einer Stofftrennanlage betrieben werden, die aus einer Kombination von Filterstufen besteht, die durch Parallel- und Serienschaltung von Vorrichtungen gebildet sind, wobei die Permeaströmung der parallel geschalteten Vorrichtungen vor ihrem Eintritt in die Filterstufe der in Serie geschalteten Vorrichtungen vereinigt werden.

36. Verwendung von Vorrichtungen gemäß der vorstehenden Ansprüche zur adsorptiven Stofftrennung, dadurch gekennzeichnet, daß mehr als eine Vorrichtung oder mehr als eine Filterstufe in einer Tandemanlage zur adsorptiven Stofftrennung betrieben werden und folgende wiederkehrende Zyklen durchgeführt werden, die aus den Schritten bestehen:

- Beladen der ersten Vorrichtung oder ersten Filterstufe mit dem zu trennenden Stoffgemisch durch Durchströmen des Mediums durch diese erste Vorrichtung oder erste Filterstufe.
- Umleiten des Mediums von der ersten Vorrichtung oder der ersten Filterstufe vor Durchbruch der Zielsubstanz auf eine zweite Vorrichtung oder zweite Filterstufe, die mit der ersten Vorrichtung oder der ersten Filterstufe identisch und frisch regeneriert ist.
- Freispülen der ersten Vorrichtung oder ersten Filterstufe nach vollständiger Beladung vom Medium mit einer Pufferlösung bei Einleitung der Pufferlösung in die zweite Vorrichtung oder zweite Filterstufe.
- Beladen der zweiten Vorrichtung oder zweiten Filterstufe mit Medium, während durch die erste Vorrichtung oder erste Filterstufe Elutionsflüssigkeit hindurch geströmt wird.

37. Verwendung der Vorrichtung nach den Ansprüchen 1 bis 32, dadurch gekennzeichnet, daß eine Vorrichtung oder eine Filterstufe in einer Anlage zur adsorptiven Stofftrennung betrieben wird und folgende wiederkehrende Zyklen durchgeführt werden, die aus den Schritten bestehen:

- Beladen der Vorrichtung oder Filterstufe mit dem zu trennenden Stoffgemisch durch Durchströmen des Mediums durch diese Vorrichtung oder Filterstufe.
- Unterbrechen des Hindurchströmens des Mediums durch die Vorrichtung oder Filterstufe vor Durchbruch der Zielsubstanz.
- Freispülen der Vorrichtung oder Filterstufe nach Beladung vom Medium mit einer Pufferlösung bei Einleitung der Pufferlösung in einen Tank.
- Gewinnen des gewünschten Stoffes durch Hindurchströmen von Elutionsflüssigkeit durch die Vorrichtung oder Filterstufe.
- Regenerieren der Vorrichtung oder Filterstufe.

38. Verwendung der Vorrichtung gemäß den Ansprüchen 33 und 34, dadurch gekennzeichnet, daß die Zyklen durch einen Prozeßrechner automatisch gesteuert werden.

39. Verwendung der Vorrichtungen gemäß der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die wickelartig ausgebildeten Adsorbermodule der Vorrichtungen von innen nach außen von den Flüssigkeiten durchströmt

DE 197 11 083 A 1

werden.

40. Verwendung der Vorrichtungen gemäß der vorstehenden Ansprüche dadurch gekennzeichnet, daß die Vorrichtungen vorzugsweise bei senkrecht stehender Zylinderachse mit Flüssigkeiten von oben nach unten durchströmt werden.

5

Hierzu 17 Seite(n) Zeichnungen

10

15

20

25

30

35

40

45

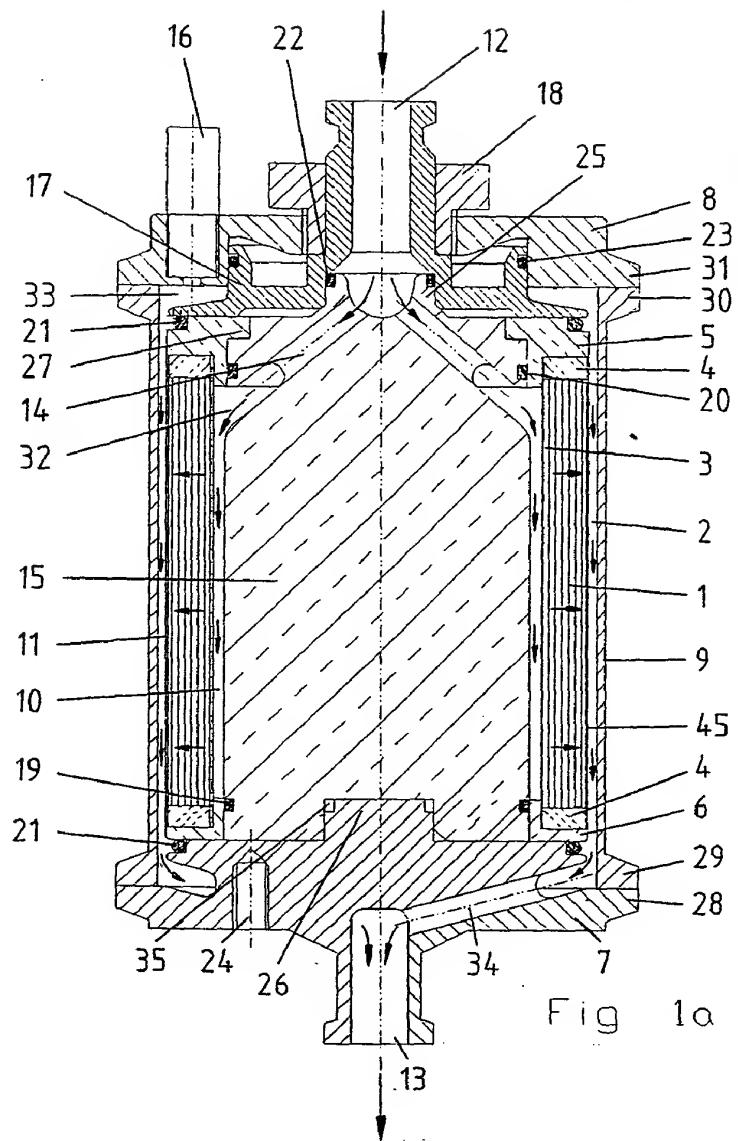
50

55

60

65

- Leerseite -



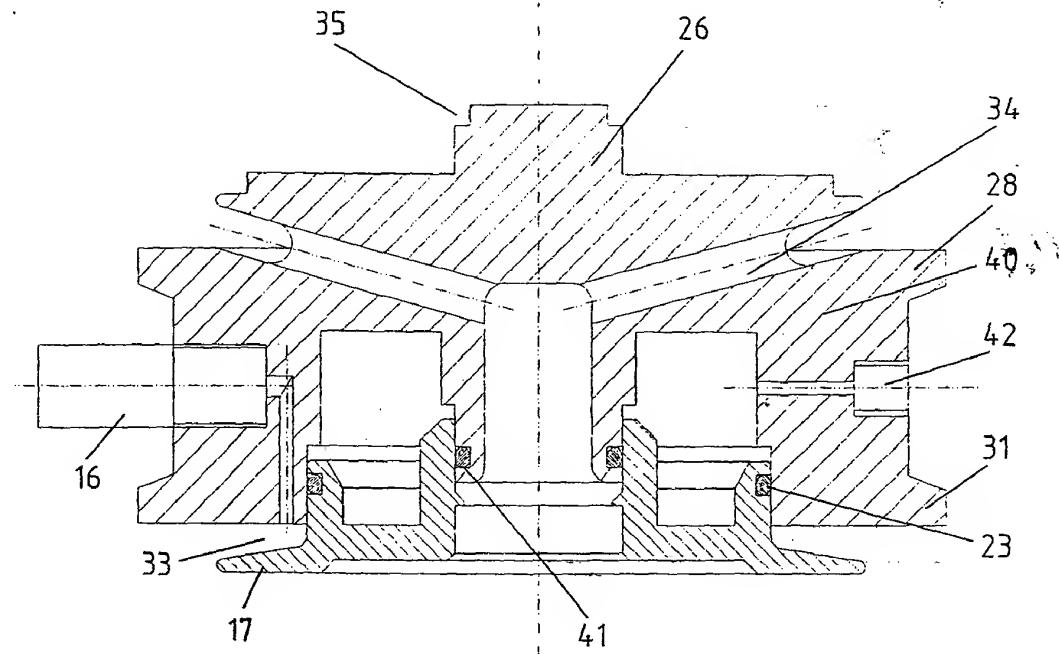


Fig. 1b

Nummer:

DE 197 11 083 A1

B 01 D 15/08

Vermerk:

Zeichnungstag:

24. September 1998

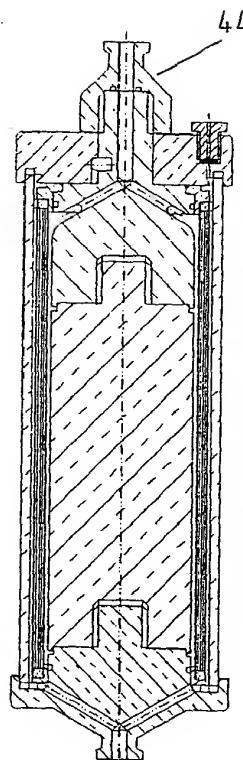


Fig. 2a

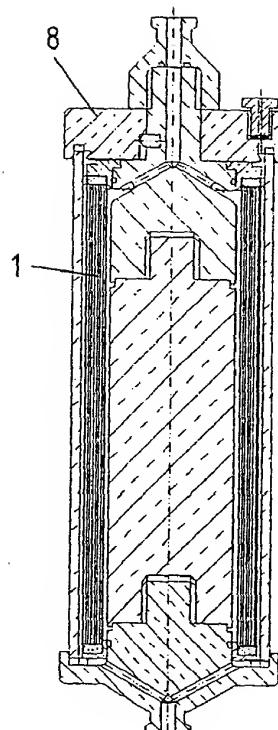


Fig. 2b

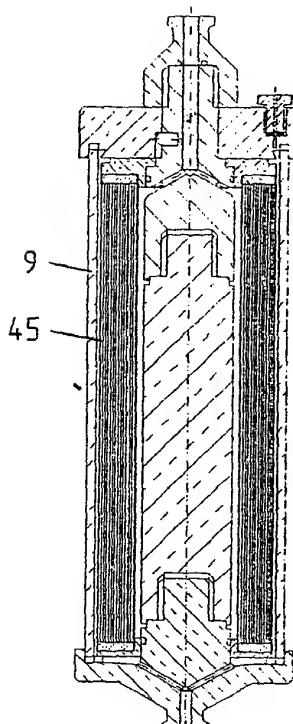
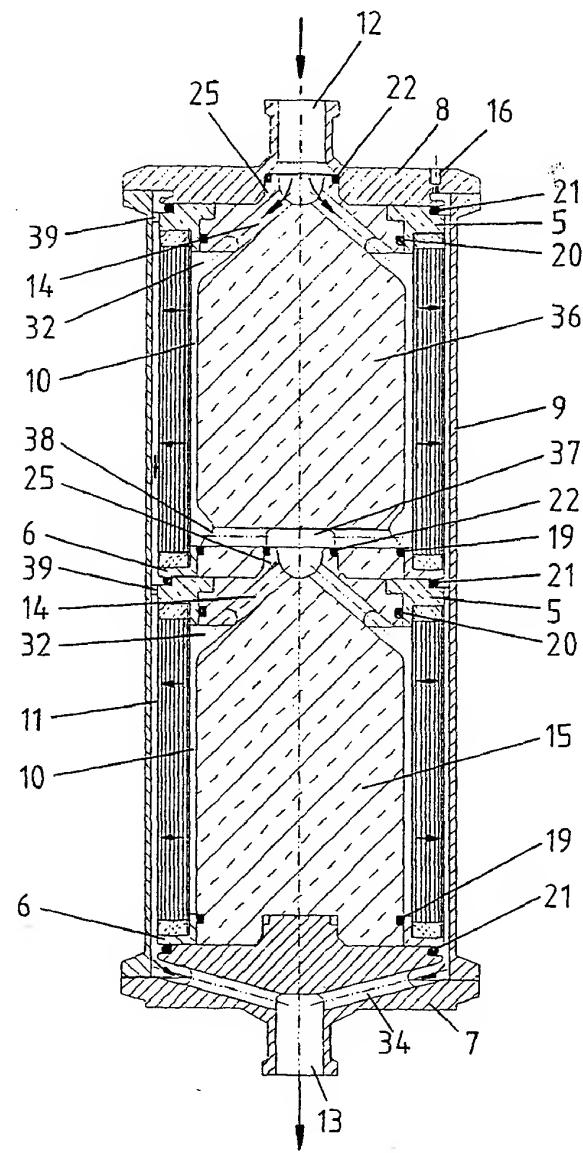


Fig. 2c

Fig. 3



ZEICHNUNGEN SEITE 5

Nummer:
In:
Ort:
Legungstag:

DE 197 11 083 A1
B 01 D 15/08
24. September 1998

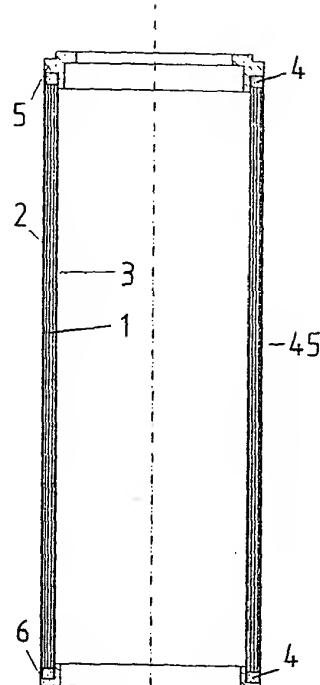


Fig. 4a

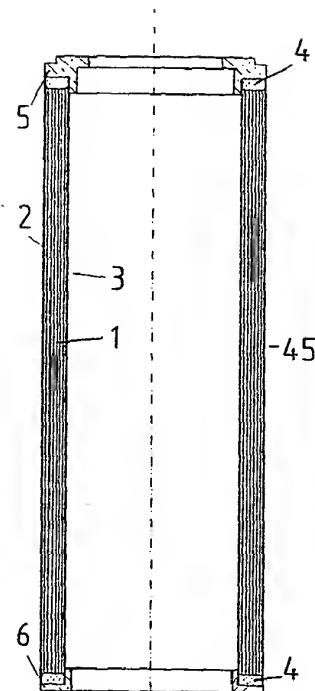


Fig. 4b

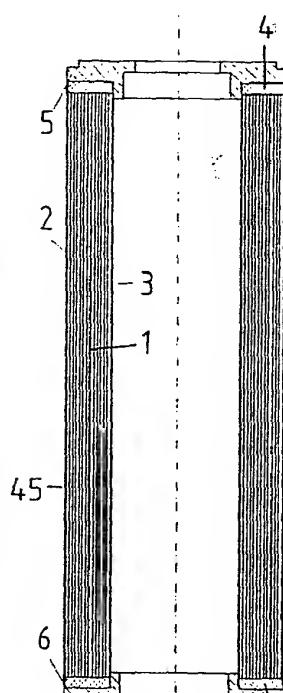
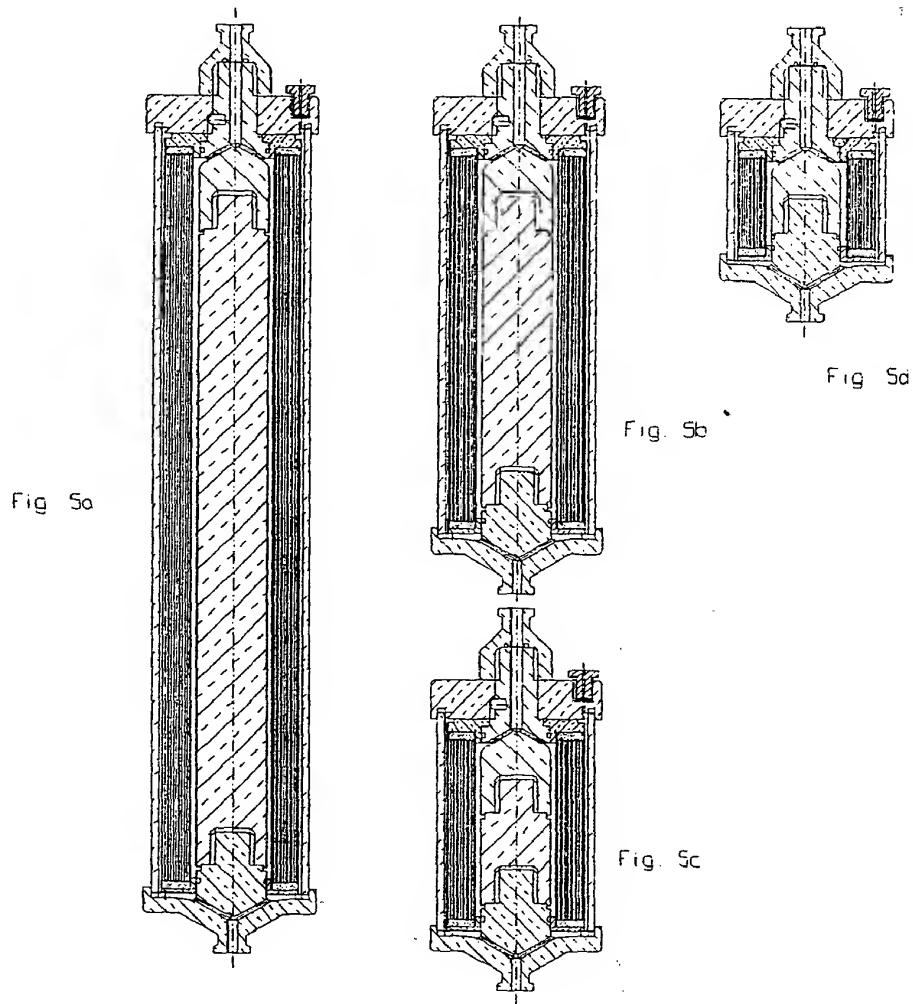


Fig. 4c



Nummer:

In:

Ort: Legungstag:

DE 197 11 083 A1

B 01 D 15/08

24. September 1998

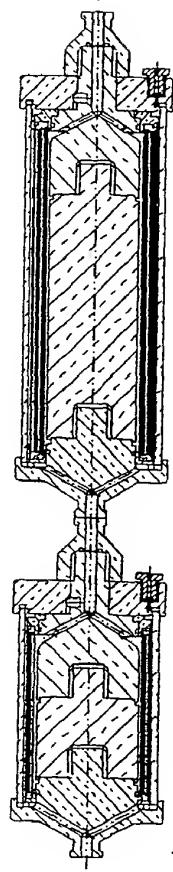


Fig. 6a

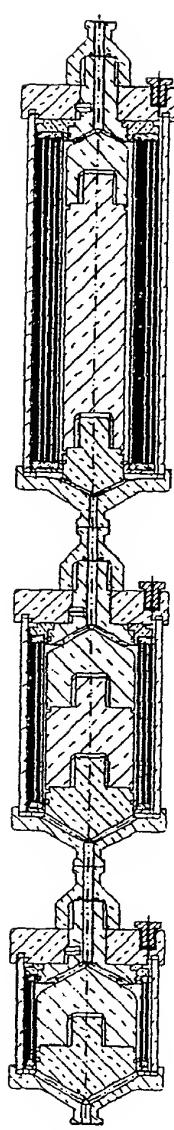
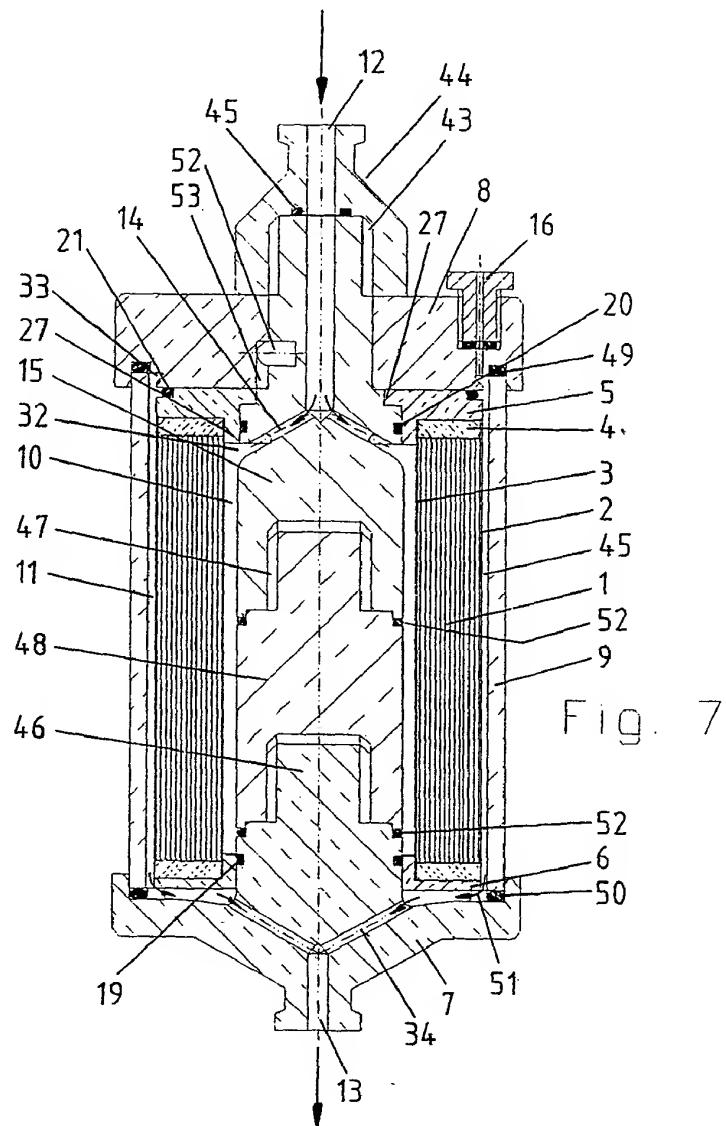


Fig. 6b



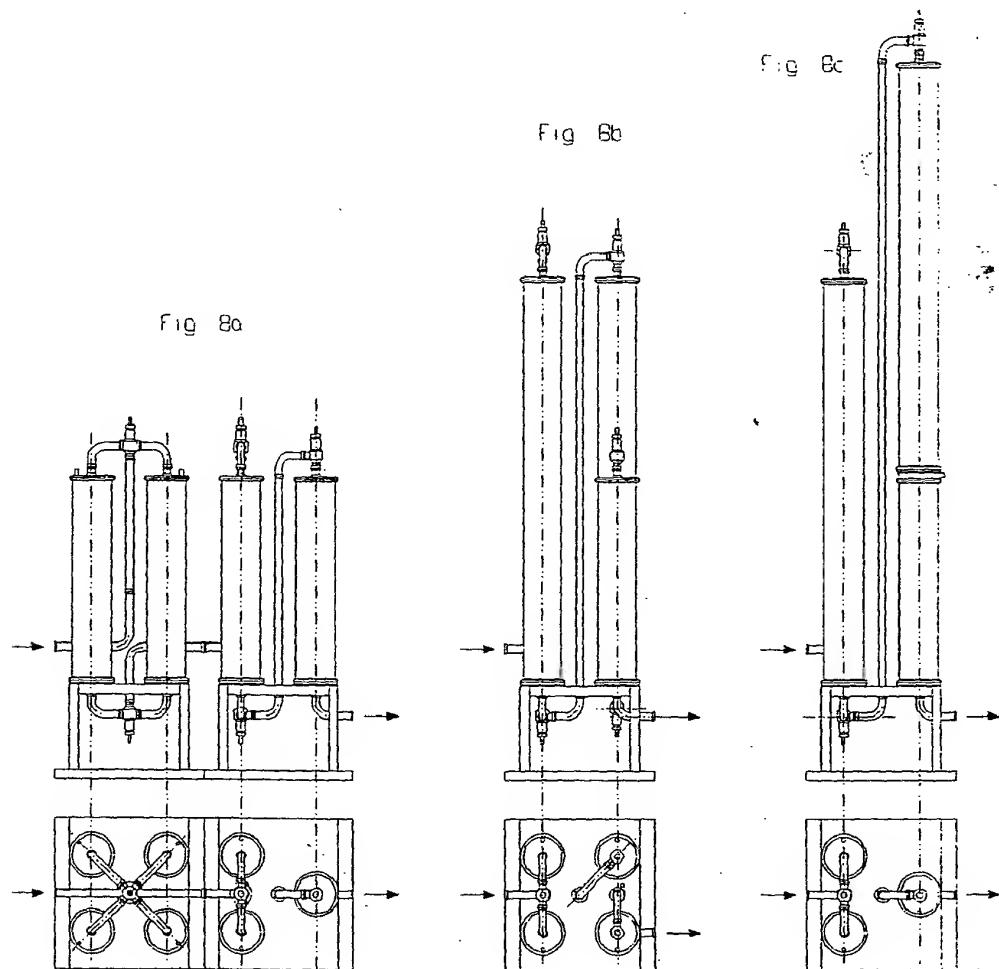


Fig. 9a

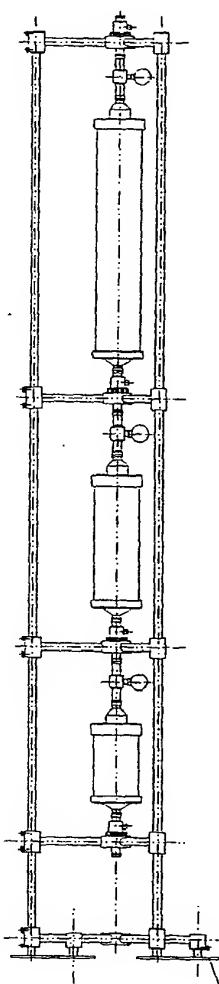


Fig. 9b

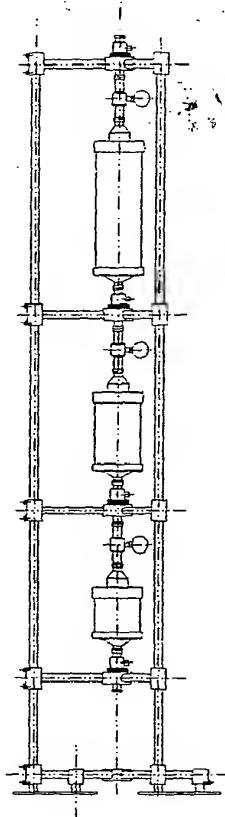
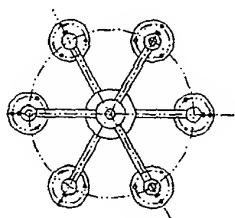


Fig. 9c



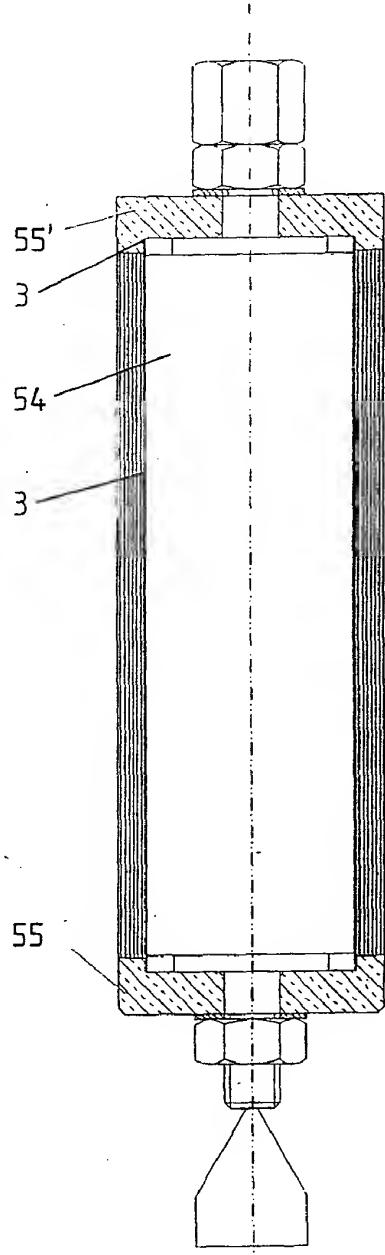


Fig.10

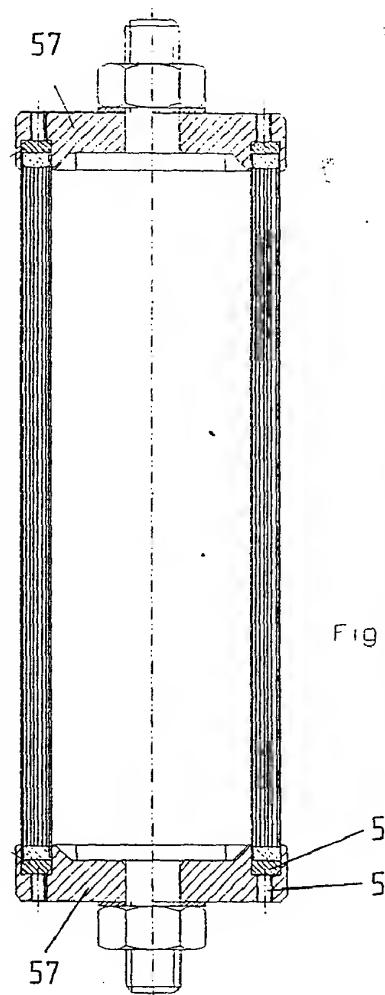
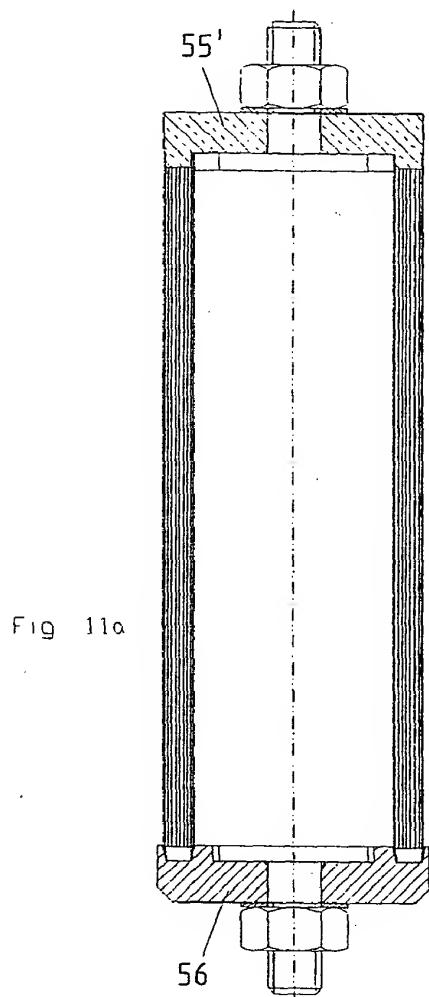


Fig. 11b

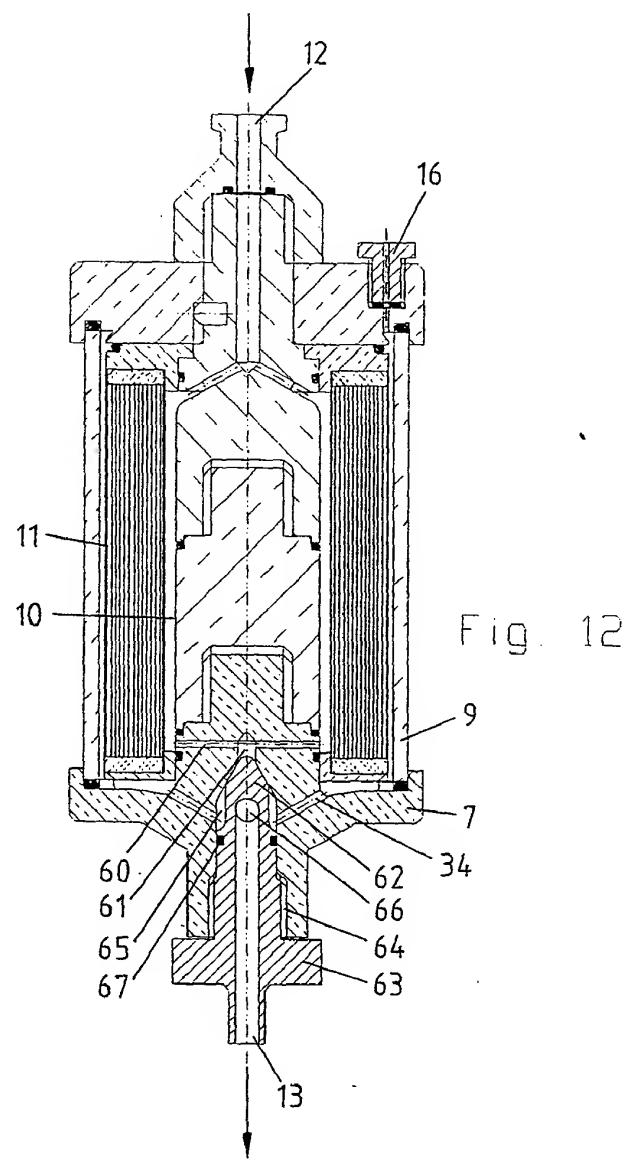
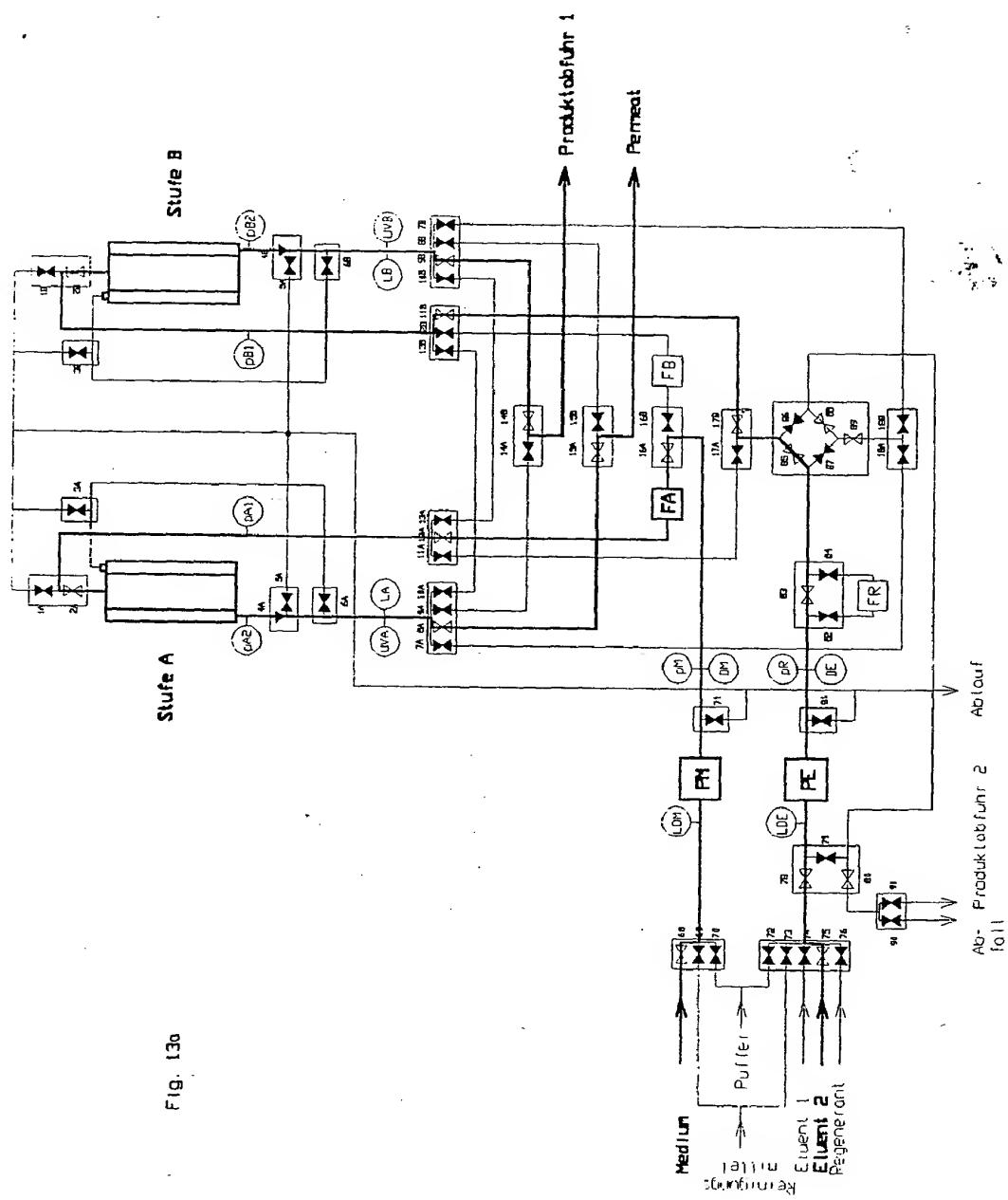


Fig. 12



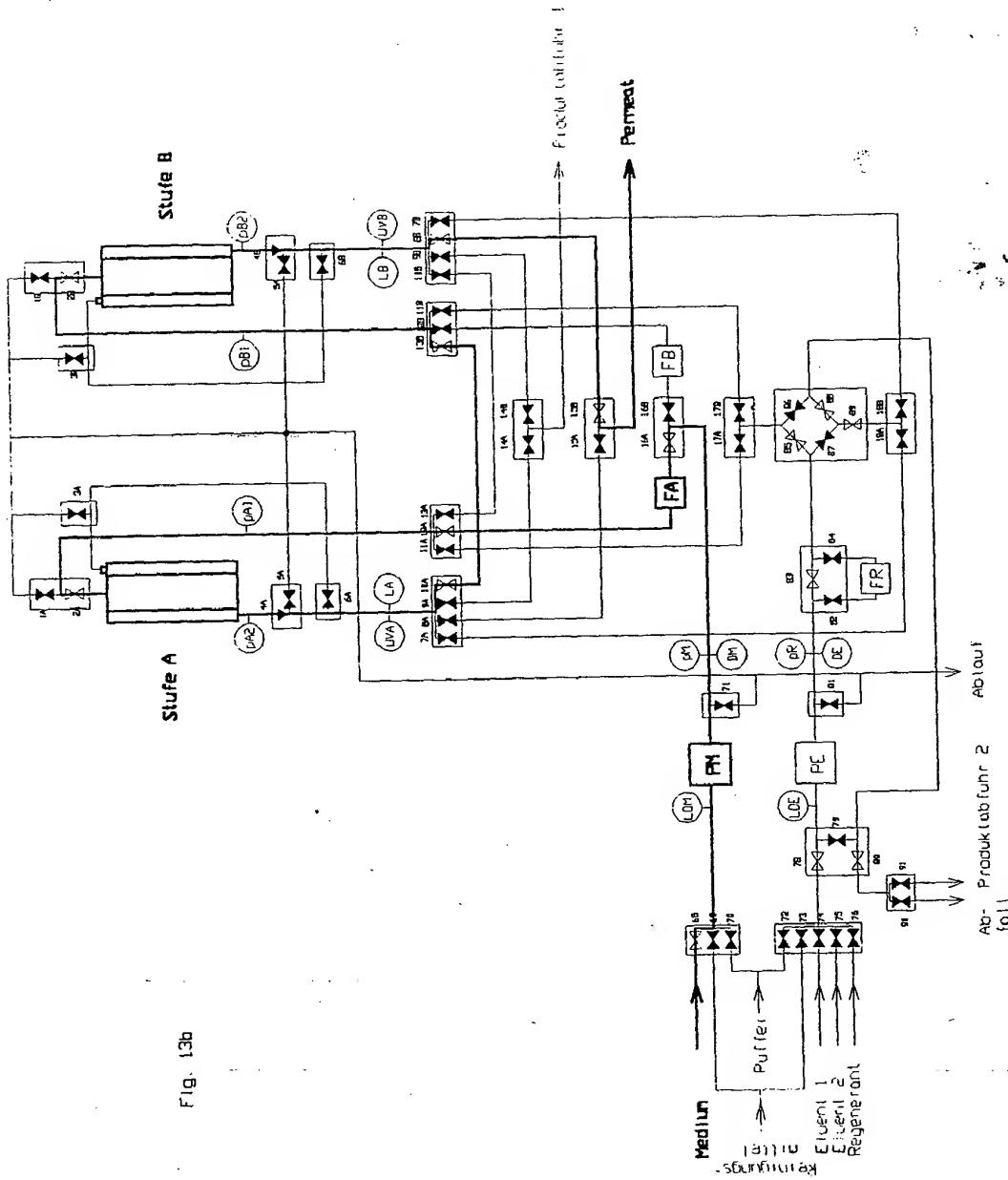
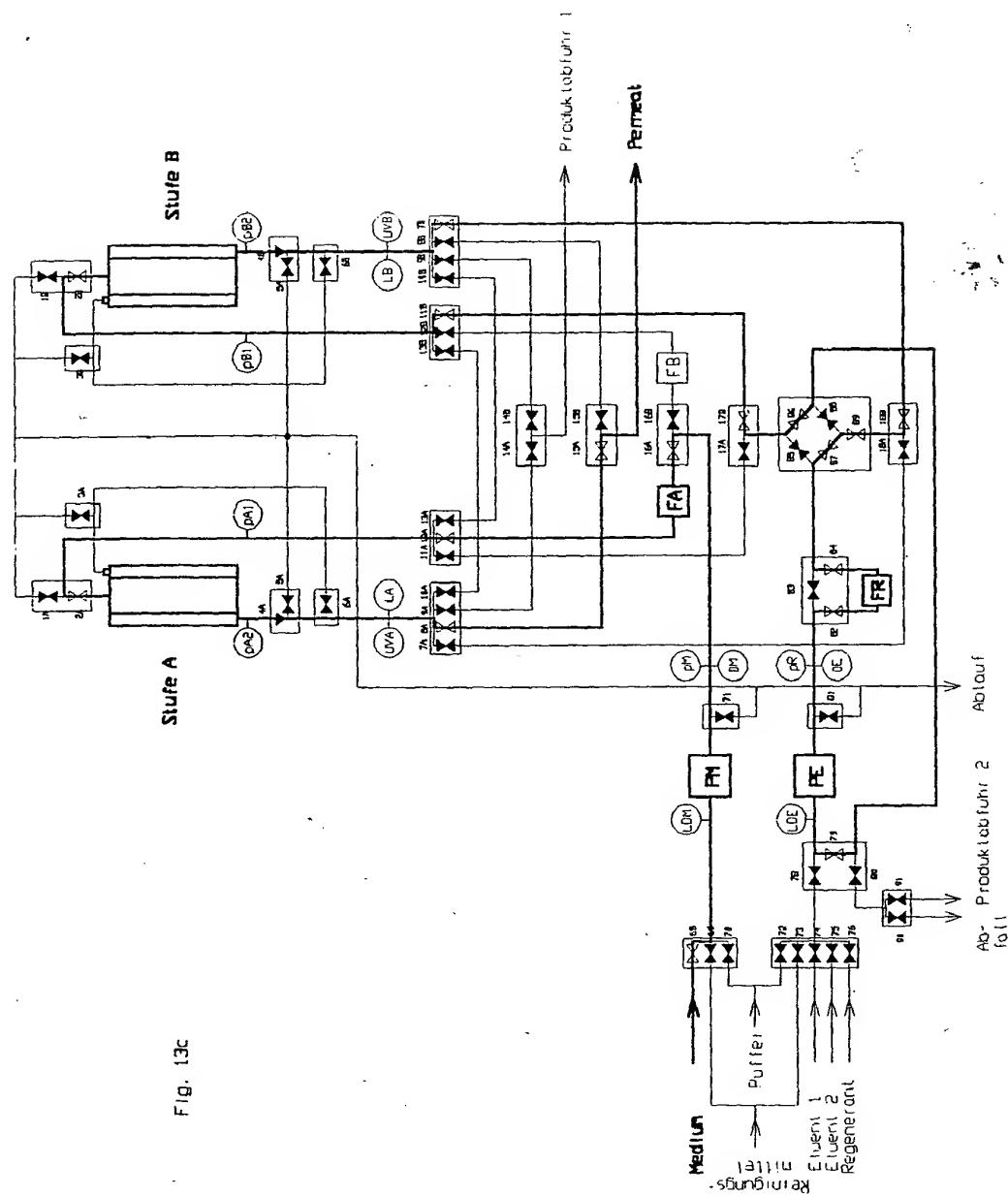


Fig. 13b



Nummer:
Inventar
C: Abgungstag:DE 197 11 083 A1
B 01 D 15/08
24. September 1998

Fig. 14 a

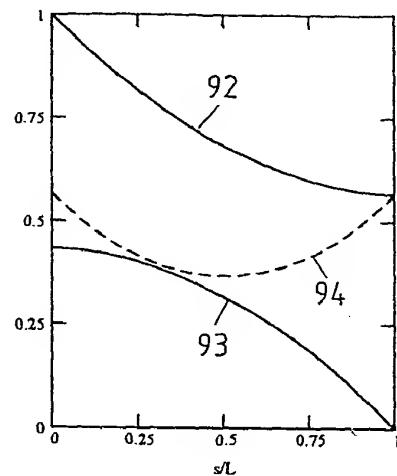


Fig. 14 b

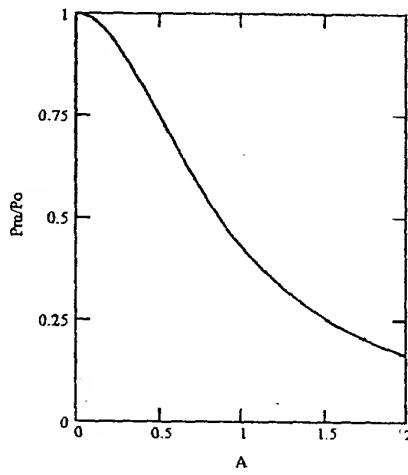


Fig. 14 c

